



# Nouveaux développements dans la chimie des sels de diazonium en catalyse organométallique : catalyse hétérogène en milieux aqueux

Francois Le Callonnec

## ► To cite this version:

Francois Le Callonnec. Nouveaux développements dans la chimie des sels de diazonium en catalyse organométallique : catalyse hétérogène en milieux aqueux. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0044 . tel-01297280

**HAL Id: tel-01297280**

**<https://theses.hal.science/tel-01297280>**

Submitted on 4 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE  
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES DE BORDEAUX.  
SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par **François Le Callonnec**

**Nouveaux développements dans la chimie des sels de diazonium en  
catalyse organométallique. Catalyse hétérogène en milieux aqueux.**

Sous la direction de : Pr. François-Xavier FELPIN  
(co-directeur : Pr. Eric Fouquet)

Soutenue le : 4 Avril 2014

Devant la commission d'examen formée de :

M. VINCENT Jean-Marc	Directeur de recherche, Université Bordeaux 1	<b>Président</b>
M. HIERSO Jean-Cyrille	Professeur, Université de Bourgogne	<b>Rapporteur</b>
Mme. GRIMAUD Laurence	Chargée de Recherche (HDR), ENS Paris	<b>Rapporteur</b>
Mme. ZAMMATTIO Françoise	Maitre de conférence (HDR), Université de Nantes	<b>Examineur</b>
M. FOUQUET Eric	Professeur, Université Bordeaux 1	<b>Directeur de thèse</b>
M. FELPIN François-Xavier	Professeur, Université de Nantes	<b>Directeur de thèse</b>

**Titre :****Nouveaux développements dans la chimie des sels de diazonium en catalyse organométallique. Catalyse hétérogène en milieux aqueux.****Résumé :**

Les sels de diazoniums sont des électrophiles particulièrement réactifs et versatiles. Leur réputation de composés instables a malheureusement limité leur utilisation en synthèse organique. Au cours de ce projet de thèse, de nouvelles méthodologies plus sûres pour la mise en œuvre de sels de diazoniums pour des couplages organométalliques ont été découvertes. Ces recherches impliquent des couplages carbone-carbone catalysés au Palladium ainsi que des réactions de C-H arylation à l'aide d'une catalyse au cuivre. Le développement de nouveaux catalyseurs sur supports carbonés constitue aussi une composante majeure de ces travaux. Ainsi, de nouveaux catalyseurs hétérogènes ont été développés pour la réaction de Meerwein. Enfin, des recherches ont été menées pour le développement de nouveaux supports actifs comme nano-réacteurs en synthèse organométallique.

**Mots clés :**

Catalyse, organométallique, diazonium, chimie verte, catalyse hétérogène, milieux aqueux, méthodologie.

---

**Title :****New development in diazonium salt chemistry for organometallic catalysis. Heterogeneous catalysis in water.****Abstract :**

Diazonium salts are reactive and versatile when used as electrophiles. Unfortunately, their reputation as instable compounds strongly limited their use in chemical synthesis. This work lead to the discovery of new procedure for a safer and more environmentally friendly use of diazonium salts in organometallic coupling reactions. We studied palladium catalised carbon-carbon coupling reactions and copper catalyzed C-H arylatons. A major part of this work is also focalized in the development of new heterogeneous catalysts. New catalysts for the Meerwein reaction were also discovered. Finally, the last part of this research work focused on new active heterogeneous supports as nanoreactors for organometallic reactions.

## **Keywords :**

Catalysis, organometallic, diazonium, heterogenous catalysis, in water, methodology, green chemistry,

---

## **Unités de recherche**

### **2010-2011 :**

Institut des Sciences Moléculaires :

Université Bordeaux 1 CNRS UMR 5255 Bâtiment A12, 351 cours de la libération 33405  
TALENCE cedex .

Sous la direction des Pr. Francois-Xavier Felpin et Eric Fouquet.

### **2011-2012 :**

Department of Chemistry & Biochemistry of UCSB :

9510 University of California Santa Barbara, CA 93106-9510.

Sous la direction du Pr. Bruce Lipshutz.

### **2012-2014 :**

CEISAM :

UMR CNRS 6230 UFR sciences et techniques 2 rue de la Houssinière BP 92208 44322 Nantes  
cedex 03.

Sous la direction du Pr. Francois-Xavier Felpin.

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les Dr. Laurence Grimaud et Pr. Jean-Cyrille Hierso, qui ont eu l'amabilité de bien vouloir lire et juger ces travaux de thèse.

Cette thèse a vraiment été une aventure, Elle m'a fait voyager autant sur le plan géographique que scientifique. Ce travail a commencé à Bordeaux pour se poursuivre à Santa Barbara et enfin se terminer à Nantes. Au cours de mon parcours j'ai rencontré et travaillé avec de nombreuses personnes que je souhaiterais remercier aujourd'hui.

Mes plus profonds remerciements vont bien sûr à mes directeurs de thèse. Au Pr. François-Xavier Felpin, pour m'avoir suivi et accompagné pendant ces trois années, pour son soutien et son humanité durant les bons moments comme les plus difficiles. C'est un des scientifiques les plus accomplis qu'il m'ait été donné de rencontrer, je lui souhaite une grande carrière et ne doute pas de son succès, qui sera de plus, entièrement mérité. Au Pr. Eric Fouquet pour m'avoir accueilli au sein de son équipe à l'ISM, pour sa bonne humeur et ses conseils, cela a été un plaisir de le côtoyer au quotidien. Au Pr. Bruce H. Lipshutz, Pour son accueil chaleureux au sein du département de chimie à UCSB. Une personne qui sait combiner un sourire paternel et l'attitude enjouée d'un scientifique découvrant les merveilles que la chimie peut nous apporter, et cela sans parler de sa qualité en tant que chercheur dont la réputation n'est plus à faire.

Je remercie mes Collègues du Laboratoire de Bordeaux Cybille Rossy, Luma Nassar-Hardy, Roxan Joncour, Thomas Bordenave, Christophe Deraedt, Sandy Fabre, Marie Gueroux, Anthony Martin, Jürgen Schulz, Laurent Huet et Muriel Berland, merci à tous pour l'ambiance chaleureuse qui règne au quotidien, entre discussion animées et éclats de rires, j'ai eu plaisir à travailler à vos côtés. Je souhaite aussi remercier mes colocataires Antoine Hémon, Aurore Druel, Alexandre Marchais et Laure Desmaison. Pour leur amitié, leur soutien et les moments inoubliables que nous avons partagé, ainsi que pour l'hébergement qu'ils m'ont généreusement prodigués au cours de cette dernière année quand j'avais besoin de revenir à Bordeaux pour assurer mes enseignements. Mes amis, Danny Morgan pour son humour non conventionnel que j'apprécie, Cédric Mongin pour les poses café. Loubna Ouadoudi, Antoine Clément, et Amalia Rapakousiou, avec lesquels j'ai pu partager ma vision

parfois peu conventionnelle du monde, puisse nos liens d'amitié demeurer solides malgré la distance qui nous sépare. Enfin merci à Jessica Gantier, pour tout les bons moments.

Pour ce qui est de Santa Barbara, Ma plus grande gratitude va aux membres de l'équipe du P. Bruce Lipshutz, à savoir Nok Piyatida, Wendy Leong, Nick Isley, Karl Voigtritter, Roscoe Linstadt, Anish Bhattacharjya, James Fennewald, Sean Kelly, Eric Slack et Matt Hageman, merci pour les déjeuners au soleil riches en discussions et pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé, "the Frechy says thanks!". A mes amis de l'international student association, pour tous les évènements que nous avons organisés et partagés ensemble. Aux membres de Salsalogy, danser et performer à vos côtés a été pour moi une révélation. A Frances Chan et Genie Won, pour tous les moments de folie, il fait bon voyager à vos côtés. A mes amis Alexander Pucher, Rachel Solomon et Nupur Maheshwari pour les discussions interminables qui m'ont fait évoluer, et pour avoir réussi à me retrouver après mon retour au cours d'un euro-trip mémorable. Enfin, merci à Elaine Chong, pour son soutien, sa fragilité et les moments de pur bonheur que nous avons partagé. Merci à tous, vraiment, ce fut l'une des plus heureuses années de ma vie!

Pour mon séjour à Nantes Je voudrais témoigner toute ma reconnaissance aux membre du laboratoire CEISAM, Nicolas Oger, Martin D'Halluin, Aurélien Honraedt, Marie-Audrey Raux, Clémentine Lamy, Yoan Brissonnet, Romy Vomiandry, Erwan Le Grogne, et Mireilla Rodrogez, merci pour vos sourires et votre humour au quotidien, votre soutien et vos conseil m'ont été très utiles, surtout durant la longue et houleuse période de rédaction. Merci à mes colocataires Etienne Loiseau, Claire Giron, Arnaud Fouquault, Clément Mamont, Emmanuel Descoubès, Jérémy Outestre et Oriane Coëffé, les moments partagés au 18 rue Louis Primault et ailleurs resteront gravés dans ma mémoire. Merci à mes amis Hayat Ouraichou, une personne comme on en rencontre peu, Alexandre Germoneau, un amis d'enfance retrouvé. Et enfin merci à Anna Ying pour les moments partagés et cette balade en traineau dans le cercle polaire qui restera un de mes plus grand souvenir de voyage.

Enfin, je souhaite dédier cette thèse à mes parents. Je les remercie infiniment pour leurs conseils précieux, leur soutien indéfectible dans mes décisions parfois aussi ambitieuses que farfelues, pourvu que cela dure! Je chérie chacun de moments, parfois trop courts, que je partage avec eux. Que dire de plus, Papa, Maman, Je vous aime.

## Table des matières

Remerciements .....	1
Introduction générale : Catalyse et chimie verte.....	8
Chapitre I : Réaction de Heck-Matsuda et double cycle catalytique.....	15
I.1 La réaction de Heck et ses variantes avec des sels de diazoniums.....	15
I.1.1 La réaction de Heck.....	15
I.1.2 Les sels de Diazoniums.....	18
I.1.2.1 Propriétés.....	18
I.1.2.2 Préparation et utilisation.....	20
I.1.3 La réaction de Heck-Matsuda.....	23
I.2 Etat de l'art au laboratoire : Sels de diazonium et catalyse hétérogène .....	25
I.3 Concept et projet : Réaction de Heck-Matsuda et acide catalytique.....	27
I.4 Double cycle catalytique : développement de la méthodologie.....	30
I.4.1 Conditions opératoires.....	30
I.4.2 Criblage des acides.....	32
I.4.3 Premiers essais et Réactivité <i>ortho-para</i> .....	33
I.4.4 Les stabilisants.....	34
I.4.5 Criblage des Anilines.....	36
I.4.6 Changement des acrylates et du solvant.....	39
I.4.7 Catalyse multitâche.....	41
I.4.8 Adaptation de la bicatalyse a une réactions de HRC.....	45
I.5 Etude théorique du mécanisme.....	46
I.5.1 Effet d'un hétéroatome en position ortho : .....	46
I.5.2 Effet du stabilisant.....	54
I.6 Conclusion.....	57
Chapitre II : Développement de catalyseurs hétérogènes pour l'arylation C-H.....	59
II.1 Arylation C-H d'hétérocycles et sels de diazonium.....	59
II.1.1 Procédés de couplage entre composés aromatiques.....	59
II.1.2 Les sources de radicaux Aryle.....	62
II.1.3 Les aryles diazonium, source de radicaux pour la C-H arylation.....	64
II.1.4 L'arylation de Meerwein.....	65
II.1.5 Objectifs du projet.....	70
II.2 CH-Arylation de la benzoquinone et catalyse hétérogène.....	71
II.2.1 Développement de la méthodologie en catalyse homogène .....	71

II.2.2 Synthèse de catalyseurs hétérogènes au cuivre. ....	76
II.2.3. Catalyse hétérogène pour la C-H arylation de la benzoquinone.....	80
II.3 C-H Arylation de pyrroles et catalyse hétérogène. ....	85
II.4 C-H arylation d'autres hétérocycles. ....	90
II.4.1 Cas des furanes.....	90
II.4.2 Cas des thiophènes.....	92
II.5 Conclusion. ....	95
Chapitre III : développement de nouveaux nanoréacteurs hétérogènes. ....	97
III.1 La catalyse micellaire en milieux aqueux. ....	97
III.2 Supports carbonés et dérivés pour la catalyse organométallique.....	99
III.2.1 Objectifs du projet.....	99
III.2.2 Deux supports hétérogènes à base de carbone.....	101
III.2.3 Choix du support. ....	103
III.3 Synthèse de solide greffé pour la catalyse, résultats et discussion. ....	107
III.3.1 Synthèse du support.....	107
III.3.2 Greffage de chaînes PEG sur l'oxyde de graphite. ....	111
III.4 Effet du GO et dérivés sur les réactions de couplages organométalliques.....	116
III.4.1 Réaction de métathèse des oléfines ....	116
III.4.2 Borylation de Miyaura. ....	121
III.4.3 Negishi. ....	122
III.5 Réactions en phase aqueuse sans additifs. ....	124
III.5.1 Réaction de métathèse dans l'eau avec et sans additifs.....	124
III.5.2 Couplages de Suzuki-Miyaura dans l'eau avec et sans additifs.....	127
III.5.3 Couplages de Heck dans l'eau avec et sans additifs.....	127
III.5.4 Couplages de Sonogashira dans l'eau avec et sans additifs.....	129
III.6 Conclusion. ....	131
Conclusion et Perspectives :.....	132
Partie Expérimentale .....	135
Chapter I:.....	136
Chapter II:.....	148
Chapter III:.....	168



## Lexique des sigles utilisés

ATG= Analyse Thermogravimétrique.

ATG-MS= Analyse Thermogravimétrique couplée à un spectromètre de masse.

B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>= bis(pinacolato)diboron.

DHRC= Diazotation Heck Réduction Cyclisation.

dtbpf= 1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène

EA = économie d'atomes.

GC= Chromatographie en Phase Gazeuse.

GC-MS= Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à un spectromètre de masse.

GO= Oxyde de graphite.

GO-PEGXXX-M = Oxyde de graphite greffé avec une chaîne PEG de masse XXX méthylée.

HRC= Heck Réduction Cyclisation.

HRMS= Spectrométrie de masse haute résolution.

HRTEM= Microscopie Electronique en Transmission à haute résolution.

IR= Infrarouge.

MPEG= Poly(éthylène glycol) méthyle éther.

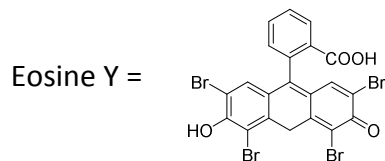
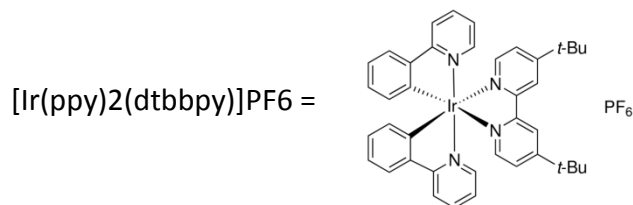
MS= Spectroscopie de Masse.

RMN= Résonance Magnétique Nucléaire.

TEM= Microscopie Electronique en Transmission.

TPGS-750-M= DL- $\alpha$ -Tocopherol méthoxy polyéthylène glycol.

XPS= spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X.



## **Introduction générale : Catalyse et chimie verte.**

Un des principaux défis du 21<sup>ème</sup> siècle consiste à réussir notre transition écologique. Cela implique, et ce dans beaucoup de domaines, de modifier des habitudes et pratiques utilisées traditionnellement. Pour ce qui est de la chimie, des grandes lignes<sup>1</sup> ont été dictées afin de donner un cap aux chercheurs et industriels soucieux d'avancer dans cette direction. Le terme de chimie verte a été introduit aux Etats-Unis par Paul Anastas en 1991, toutefois cette paternité est contestée et pourrait revenir à Trevor Kletz qui avait en 1978 suggéré de développer des procédés alternatifs à ceux employant des substances dangereuses ou toxiques.<sup>2</sup> L'objectif est de donner au chimiste un *modus operandi* pour le développement d'une chimie plus responsable, tant en terme de sécurité que d'un point de vue environnemental. Les 12 principes de la chimie verte développés par Paul Anastas et John C. Warner ont été énoncés comme suit :<sup>3</sup>

### **1. Prévention**

Prévention des déchets plutôt que traitement des déchets

### **2. Economie de matière**

Optimiser le dosage de toutes les matières premières utilisées au cours du procédé menant au produit fini.

### **3. Synthèses chimiques moins nocives**

Définir des modes opératoires faisant appel à des matières et réactifs de faible toxicité, d'impact limité sur l'environnement.

### **4. Concevoir des produits chimiques plus sûrs**

Un minimum de toxicité tout en garantissant les fonctionnalités voulues.

### **5. Un usage plus sûr et limité des solvants et auxiliaires.**

Eviter les solvants et auxiliaires autant que possible et rendre leur utilisation moins dangereuse.

### **6. Efficacité énergétique**

---

<sup>1</sup> P.T. Anastas, *Green Chemistry* **1996** T.C.Williamson, ACS. Symp.Series 626, ACS, Washington, DC.

<sup>2</sup> T.A. Kletz, *Chemistry and Industry* **1978** pp, 287-292.

<sup>3</sup> P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, 30.

Favoriser les procédés à température et pression ambiante.

7. Utilisation de matières premières renouvelables

8. Réduction des sous-produits

9. Catalyse

Utiliser les catalyseurs ou des réactifs non stœchiométriques.

10. Conception de substances non persistantes

Favoriser les substances de bonne biodégradabilité.

11. Gestion de procédés en temps réel pour une prévention des pollutions

12. Chimie intrinsèquement plus sûre pour une prévention des accidents

Comme on peut le constater, ces principes constituent plus une liste de bonnes pratiques à mettre en place dans le milieu de la recherche et de l'industrie que des procédures à suivre à la lettre. L'idée étant de pouvoir inclure le maximum de paramètres de manière lisible. Pour le chimiste qui travaille au développement de méthodologies en laboratoire, différents paramètres sont à prendre en compte pour caractériser l'éco-compatibilité d'une réaction (Schéma 1).

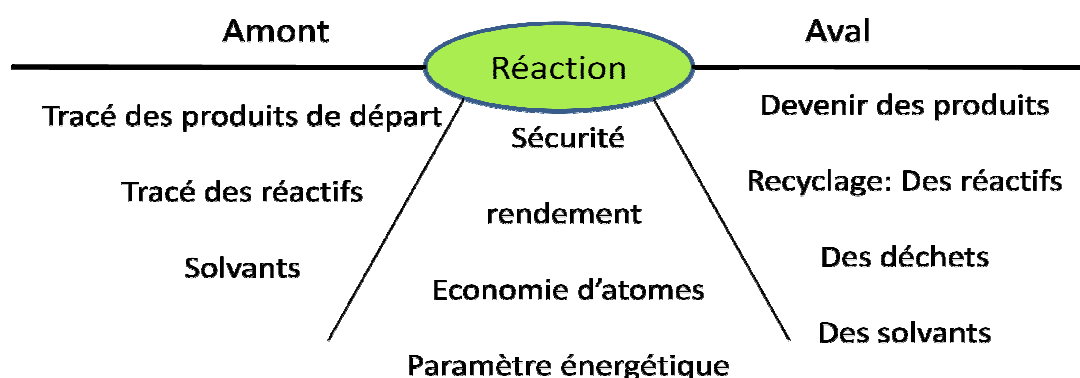


Schéma 1 : Caractériser l'éco-compatibilité d'une réaction.

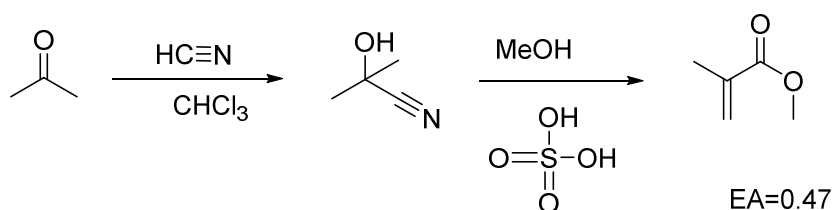
Plusieurs indicateurs ont été mis en place pour caractériser le caractère "vert" d'une réaction. Cela permet de donner la meilleure visibilité possible pour pouvoir anticiper au mieux les impacts d'une procédure.

-L'économie d'atomes (EA) :

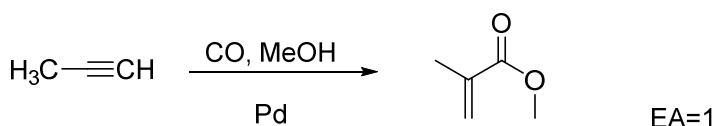
$$EA = \frac{\sum \text{des atomes dans le produit visé}}{\sum \text{des atomes engagés}}$$

Ce concept a été développé pour donner une autre référence que celle du rendement qui reste l'unité maîtresse en chimie organique. Elle permet notamment de donner une idée de la rentabilité de la réaction au niveau de la matière. L'idéal est d'obtenir un EA de 1. Un exemple d'amélioration de synthèse prenant en compte l'économie d'atome est la synthèse du méthacrylate de méthyle (Schéma 2).<sup>4</sup>

Synthèse à partir de l'acétone:



Synthèse à partir du propyne:



**Schéma 2 : Comparaison de deux synthèses pour le méthacrylate de méthyle.**

On peut observer que la synthèse utilisant le propyne est plus éco-compatible car chaque atome des produits de départ est utilisé pour la synthèse du produit final. Cela est rendu possible grâce à l'utilisation de la catalyse au Palladium. L'EA a pour but de maximiser le nombre d'atomes de réactifs transformés en produit au cours de la synthèse et de réduire la quantité de résidus de réaction, voir de les supprimer. D'autres unités ont été inventées pour inclure encore plus de paramètres pour caractériser l'éco-compatibilité d'un procédé tels que le facteur E (E=masse de déchets/masse de produits) ou encore la RME (Reaction Mass Efficiency) intégrant l'économie d'atome (EA), un facteur stœchiométrique (SF) et un paramètre de récupération en masse (MRP) :

$$RME = \epsilon EA \frac{1}{SF} MRP$$

La création de telles unités et la mise en place de nouvelles lois et organismes tels que les directives Seveso, la norme iso 14001 ainsi que la mise en service de l'AEE (Agence

<sup>4</sup> J.J. Spivey, M.R. Gogate, J.R. Zoeller, R.D. Colberg *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, 36, 11, 4600-4608.

Européenne pour l'Environnement) vont également obliger les industriels à repenser leurs procédés. Il faudra tenir compte de l'impact environnemental, de la toxicité des réactifs et solvants utilisés ainsi que de la dangerosité pour les manipulateurs et les habitants environnants. Dans ce contexte, de nouvelles méthodologies plus sûres et plus respectueuses de l'environnement doivent être mises au point.

Afin d'évoluer vers une chimie plus durable, la catalyse devra jouer un rôle clé.<sup>5</sup> En effet, l'utilisation de catalyseurs permet non seulement d'utiliser des substances en quantité non stœchiométrique, mais aussi de diminuer le nombre d'étapes de synthèse et de réaliser certaines réactions en condition douce. Réutiliser ou recycler les solvants, catalyseurs et éventuels additifs de réaction permet de diminuer de manière significative les déchets générés par un procédé chimique (Figure 1).<sup>6</sup> Ces améliorations permettent parfois d'engendrer une diminution des coûts de procédés chimiques.

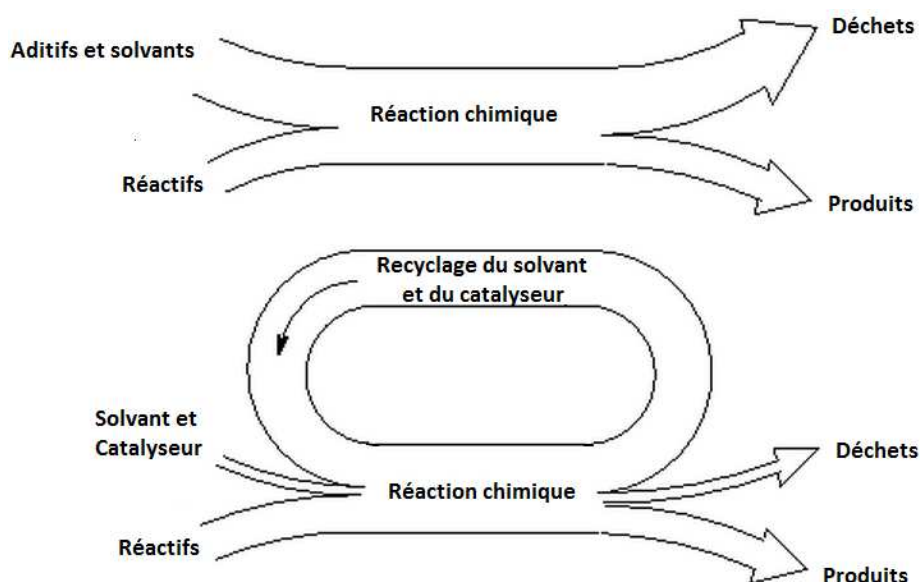


Figure 1: Diminution des déchets d'un procédé par recyclage des solvants et du catalyseur.

L'exemple de la synthèse de L'ibuprofène est particulièrement représentatif.<sup>7</sup> Cet anti-inflammatoire, principe actif de plusieurs antidouleurs, est synthétisé en quantités

<sup>5</sup> R.A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*. **2007**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

<sup>6</sup> P.T. Anastas, L.B. Bartlett, M.M. Kirchhoff, T.C. Williamson, *Catalysis Today*. **2000**, 5, 11-22.

<sup>7</sup> R.A. Kionaas, P.E. William, D.A. Counce, L.R. Crawley, *J. Chem. Educ.*, **2011**, 88, 825-828.

industrielles depuis les années 60 par le procédé Boots.<sup>8</sup> Au début des années 90, la société BHC a développé et mis en exploitation industrielle un procédé catalytique en trois étapes, faisant appel à deux catalyseurs métalliques.

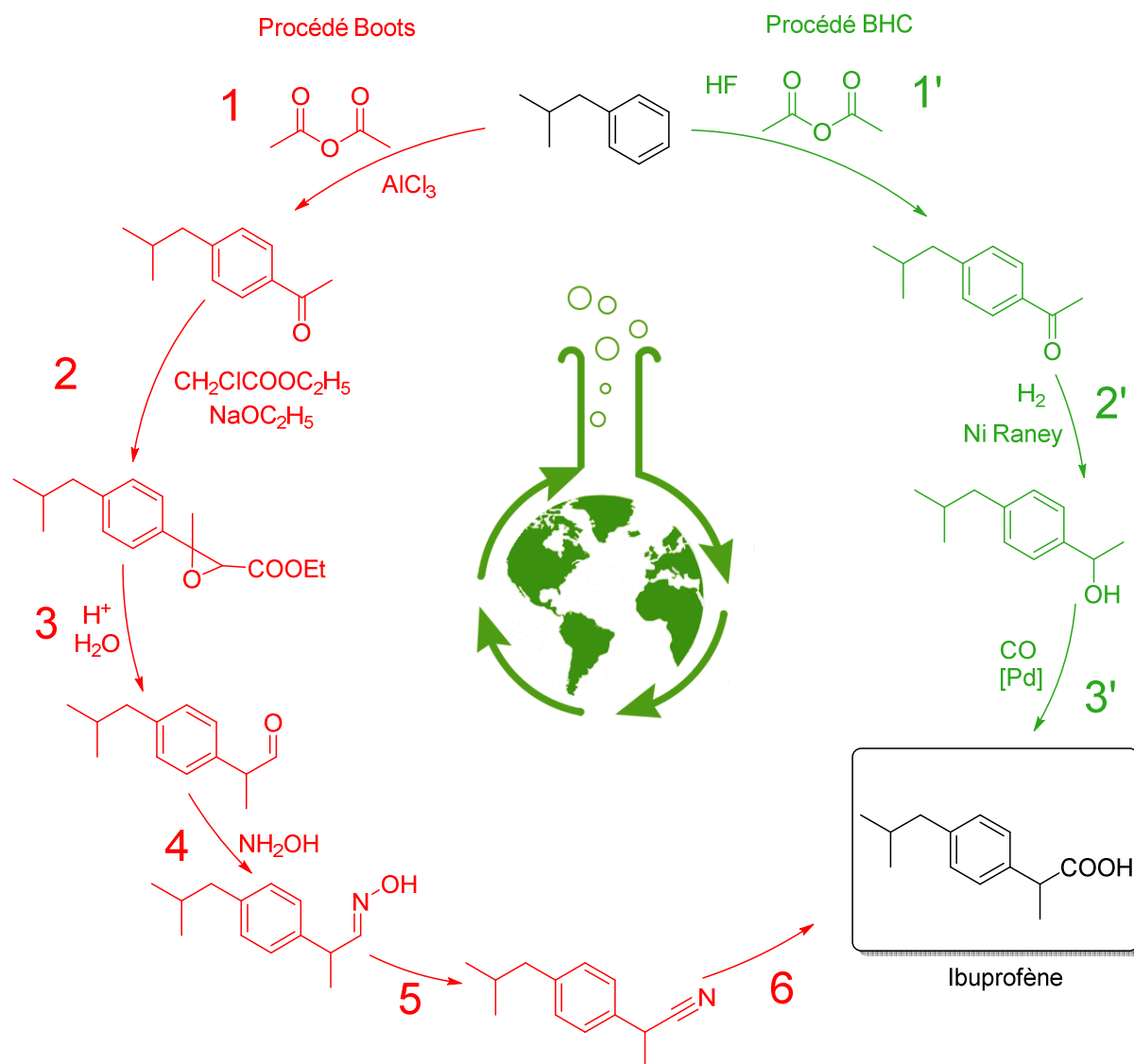


Schéma 3 : procédés Boots et BHC pour la synthèse de l'Ibuprofène.

La voie de synthèse Boots se déroule en six étapes (Schéma 3). La 1<sup>ère</sup> est une acylation de Friedel-Crafts de l'isobutylbenzène utilisant du chlorure d'aluminium et générant un hydrate de trichlorure d'aluminium comme déchet. La réaction de Darzens **2** utilise du chloroacétate d'éthyle pour générer l' $\alpha,\beta$ -époxy ester correspondant. Une décarboxylation et hydrolyse **3** permet de former l'aldéhyde, ce dernier réagit au cours de l'étape **4** avec l'hydroxylamine donnant une oxime. L'oxime est convertie à l'étape **5** en nitrile, lequel subit l'hydrolyse **6**

<sup>8</sup> N.J. Stuart, A.S. Sanders, *US patent 3385886*, **1968**, assigned to Boots Pure Drug Company.

pour donner l'acide désiré, l'Ibuprofène. Ce procédé Boots génère des quantités importantes de déchets qu'il faut séparer et éliminer. La production annuelle de 13000 tonnes d'ibuprofène génère plus de 20000 tonnes de déchets.<sup>9</sup>

Le procédé BHC se déroule quant à lui en seulement trois étapes. Après une acétylation **1'**, catalysée par l'acide fluorhydrique (recyclable), l'hydrogénation **2'** utilisant le nickel de Raney conduit à l'alcool qui est soumis à une réaction de carboxylation **3'** utilisant du monoxyde de carbone et une catalyse au palladium. Ce procédé génère une quantité beaucoup plus faible de produits secondaires. Ces sous-produits sont par ailleurs récupérés et valorisés.

Le cas de l'Ibuprofène illustre bien l'utilité de la catalyse organométallique pour la mise en place de procédés plus éco-compatibles. Parmi les très nombreuses réactions de catalyse efficaces, les procédés conduisant à la formation de liaisons carbone-carbone à l'aide de métaux de transition ont gagné une renommée et une reconnaissance grandissante. On les retrouve d'ailleurs dans de nombreux procédés industriels. Afin d'aller vers une chimie plus responsable, le développement de toute nouvelles méthodologies en catalyse organométallique doit considérer la sécurité et l'écologie.

C'est dans ce contexte que se sont construits les projets que nous aborderons au cours de cette thèse. Nous commencerons avec la découverte de nouvelles méthodologies plus sûres pour la mise en œuvre de sels de diazoniums pour des couplages organométalliques. Ces sels sont des électrophiles particulièrement réactifs et polyvalents, leur réputation de composés instables a malheureusement limité leur utilisation en synthèse organique. Ces recherches impliquent des couplages carbone-carbone catalysés au palladium ainsi que des réactions de C-H arylation à l'aide d'une catalyse au cuivre. Le développement de nouveaux catalyseurs sur supports carbonés constitue aussi une composante majeure de ces travaux. Ainsi, de nouveaux catalyseurs hétérogènes ont été développés pour la réaction de Meerwein. Enfin, des recherches ont été menées pour le développement de nouveaux supports actifs comme nano-réacteurs en synthèse organométallique.

---

<sup>9</sup> M.C. Cann, M.E. Connelly, *Real-world cases in green chemistry*. **2000**, ACS, US Environmental Protection Agency.





## Chapitre I : Réaction de Heck-Matsuda et double cycle catalytique.

### I.1 La réaction de Heck et ses variantes avec des sels de diazoniums.

#### I.1.1 La réaction de Heck.

La réaction de Heck traditionnelle est un couplage entre un arène ou un alcène halogéné avec une oléfine (Schéma 4).<sup>10</sup> Elle s'effectue en présence d'une base et d'un catalyseur au palladium [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , etc.] dans un solvant souvent polaire tel que l'acétonitrile ou le DMF. Le composé halogéné est généralement un dérivé iodé ou bromé, les dérivés chlorés étant bien souvent trop peu réactifs.

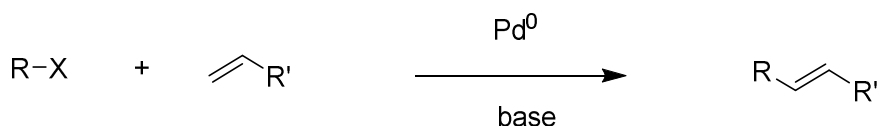


Schéma 4 : Réaction de Heck.

Depuis les travaux pionniers de Heck<sup>11</sup> et Mizoroki,<sup>12</sup> la réaction de Heck a fait l'objet d'un nombre important de travaux et reste l'un des couplages carbone-carbone catalysés au palladium les plus populaires et les plus efficaces pour les chimistes de synthèse. Le prix Nobel de chimie a d'ailleurs été attribué conjointement à Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki en 2010 pour leurs découvertes sur les couplages au palladium. A l'heure actuelle la réaction de Heck tend à remplacer progressivement la réaction de Wittig (et ses variantes) dans un certain nombre d'applications industrielles.<sup>13</sup>

Le mécanisme réactionnel a fait l'objet d'un grand nombre d'études et reste toujours sujet au débat scientifique. Cependant, le cycle catalytique de cette réaction communément admis comprend cinq étapes successives (Schéma 5) :<sup>14</sup>

<sup>10</sup> (a) T.G. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427-436. (b) V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553-1582.

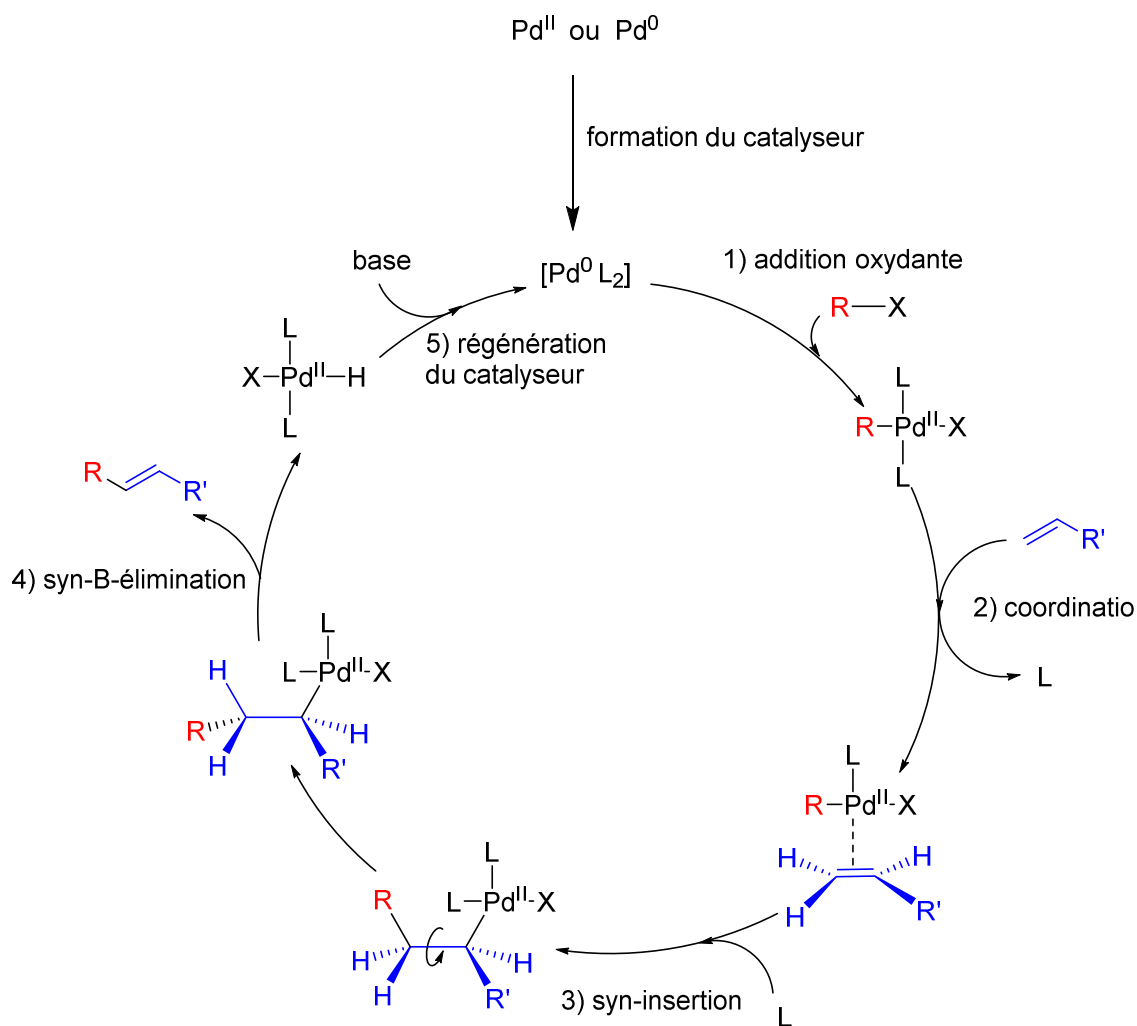
(c) K.C. Nicolaou, P.G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442-4489. (d) G. Zeni, R.C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644-4680. (e) N.T.S. Phan, M. Van Der Sluys, C.W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609-679.

<sup>11</sup> R.F. Heck, J.P.Jr. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322.

<sup>12</sup> T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581-582.

<sup>13</sup> (a) H.U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1583-1598. (b) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2005**, 431-440.

<sup>14</sup> A. M. Trzeciak, J. ZiFolkowski, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1281-1293.



### Schéma 5 : Cycle catalytique de la réaction de Heck.

Ce mécanisme a pour avantage de montrer les étapes élémentaires de la réaction de Heck. Il informe également sur la régio et stéréochimie de l'oléfine formée au cours du couplage, ainsi que la nécessité d'utiliser une base pour régénérer le  $\text{Pd}^0$ . Toutefois, il est probablement loin de rendre compte de l'extrême complexité du mécanisme réel de cette réaction. En effet, de nombreuses études sont encore en cours pour découvrir les subtilités du couplage de Heck. Généralement, l'oléfine obtenue après réaction de Heck est de géométrie *E* et en version intermoléculaire, c'est le carbone le moins encombré de l'oléfine (souvent un carbone terminal) qui est couplé avec le dérivé halogéné. Cependant, la régiochimie peut-être gouvernée par la nature intime du mécanisme. En effet, des études

plus détaillées ont permis de mettre en évidence l'existence de deux mécanismes distincts : un mécanisme neutre et un mécanisme cationique.<sup>15</sup>

La différenciation entre un mécanisme neutre et cationique a lieu lors de la perte d'un ligand pour permettre la coordination de l'oléfine sur le palladium. Il existe en effet deux possibilités (Schéma 6) :

- 1) La perte d'un ligand L, et le passage par un intermédiaire neutre.
- 2) La perte du ligand X<sup>-</sup> et le passage par un complexe chargé positivement.

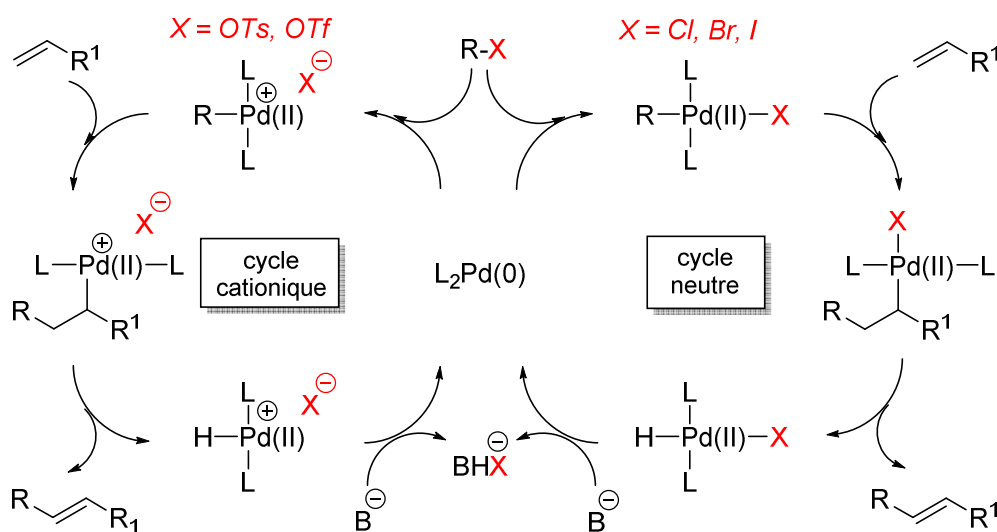


Schéma 6 : Compétition entre mécanismes neutre et cationique.

Le mécanisme semble dépendre de la nature du groupement X.

- S'il s'agit d'halogénures, le mécanisme prépondérant semble être le passage par l'intermédiaire neutre. En effet la liaison Pd-halogène est une liaison forte.
- S'il s'agit de triflates, la liaison Pd-OTf est beaucoup plus labile. Le passage par l'intermédiaire cationique est donc prépondérant.

La régiochimie du produit final dépend du mécanisme de la réaction. Le passage par un mécanisme cationique conduit en effet souvent à une addition sur la position la plus substituée de l'oléfine.

<sup>15</sup> (a) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2-7. (b) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. M'Barki, G. Meyer, *Organometallics* **1995**, 14, 1810-1817.

Il est à noter que l'on peut passer d'un mécanisme à l'autre (Schéma 7) :

- En ajoutant une source d'halogénure si la réaction se fait avec un triflate.
- En ajoutant des sels d'argent ou de thallium si la réaction se fait avec un dérivé halogéné.

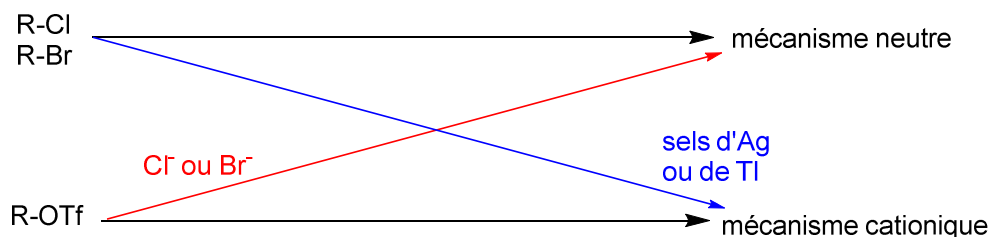


Schéma 7 : Mécanisme cationique vs. mécanisme neutre.

La découverte de cette ambivalence de la réaction permet une souplesse et une variabilité dans la régiochimie.

### I.1.2 Les sels de Diazoniums.

#### I.1.2.1 Propriétés.

Les sels de diazoniums ont été découverts en 1858 par le chimiste Allemand Johann Peter Griess.<sup>16</sup> Leur découverte avait alors révolutionné la chimie des colorants. Leur structure se présente sous la forme  $R-N_2^+X^-$  où R représente un groupement aryle ou alkyle et  $X^-$  un anion organique ou inorganique faiblement nucléophile. Bien qu'il soit possible en théorie de faire une grande variété de combinaisons pour le couple R/ $X^-$  la nature des deux groupements influence fortement la stabilité finale du sel, le rendant dans certains cas instable, voir explosif. Par conséquent, l'exploitation de ces composés est difficile en synthèse. Les alkyles diazoniums sont par exemple majoritairement non isolables et donc rarement utilisés. En revanche, les aryles diazoniums sont beaucoup plus stables en raison de la conjugaison existant entre le cycle aromatique et le groupe diazoté. Lorsqu'ils sont associés avec un contre-ion stabilisant, ces sels peuvent être isolés sous forme cristalline. Certains tétrafluoroborates de diazoniums sont même commerciaux.

<sup>16</sup> P. Griess, *Liebigs. Ann. Chem.* **1858**, 106, 123-125.

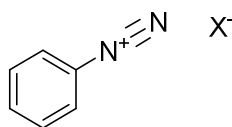


Schéma 8 : structure d'un sel d'aryle diazonium.

Malgré leur fort potentiel, les sels de diazonium possèdent une mauvaise réputation auprès des chimistes de synthèse qui est en partie due à leur instabilité. Cette mauvaise image est en réalité historique dans le sens où les sels de diazonium possédant un contre-ion chlorure furent les premières espèces découvertes et utilisées. Or, ces composés sont généralement très instables et de nature explosive. Ceci est dû au fait que le diazote est un très bon nucléofuge, la fonction diazonium est par conséquent très réactive et doit être stabilisée. Cela a grandement nuit à leur utilisation en milieu industriel pour des raisons évidentes de sécurité. Ainsi, la dangerosité de ces espèces a considérablement limité leur intérêt auprès des chimistes et leur utilisation en synthèse organique demeure relativement confidentielle. Toutefois, en variant le contre-ion utilisé on peut obtenir des sels très stables. C'est pour cette raison que les tétrafluoroborates<sup>17</sup> sont les contre-ions les plus courants en synthèse lorsque des sels de diazoniums sont utilisés. Les sels de disulfonimide<sup>18</sup> et de carboxylate<sup>19</sup> sont également connus pour leur bonne stabilité. Des travaux récents, ont montré que les tosylates sont extrêmement stables et peuvent être stockés à température ambiante sans risque.<sup>20</sup> Une analyse par DSC dans un domaine de 0 à 600 °C (!) a montré que la plupart des diazoniums étudiés ne présentent aucune caractéristique explosive. Il est donc possible de stabiliser et de stocker ces substances en toute sécurité, à condition de bien choisir le contre-ion. Cette stabilité peut être expliquée par la très grande affinité entre l'anion et le cation.

<sup>17</sup> D.T. Flood, *Org. Synth.* **1943**, 2, 295-298.

<sup>18</sup> M. Barbero, M. Crisma, I. Degani, R. Fochi, P. Perracino, *Synthesis* **1998**, 1171-1175.

<sup>19</sup> C. Colas, M. Goeldner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357-1366.

<sup>20</sup> V.D. Filimonov, M. Trusova, P. Postnikov, E. A. Krasnokutskaya, Y.M. Lee, H.Y. Hwang, H. Kim, K.W. Chi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 18, 3961-3964.

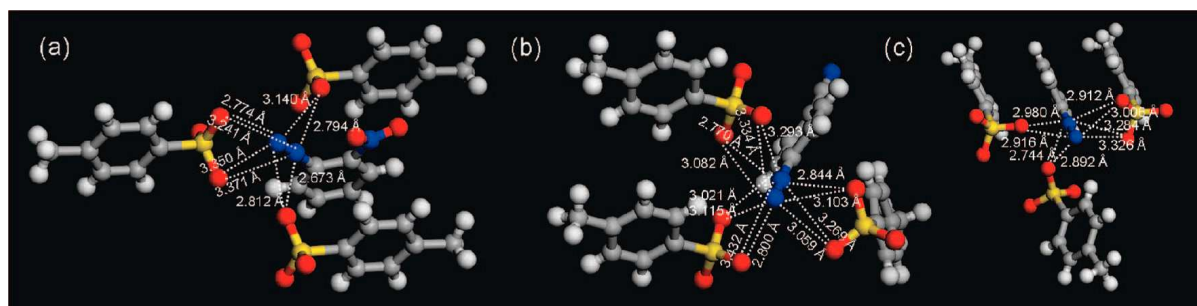


Figure 2 : Image RX de trois composés diazonium sous forme cristalline.<sup>20</sup>

La distance entre les atomes d'azote du cation et les atomes d'oxygène de l'anion (Figure 2) sous forme cristalline peut expliquer la bonne stabilité de ces sels. En effet, plus la distance est faible, meilleure est la stabilité. On peut observer sur les images RX que chaque cation est entouré par trois anions tosylates et que la distance azote-oxygène est relativement faible (en moyenne de 2,7 Å). En comparaison, les structures RX de chlorures de diazoniums beaucoup plus instables montrent une distance interatomique N-Cl entre 3,22 et 3,56 Å.<sup>21</sup> Le choix du contre-ion pour de tels composés est donc primordial lorsqu'on veut les utiliser en synthèse organique.

### I.1.2.2 Préparation et utilisation.

Les sels de diazonium peuvent être préparés de différentes manières. La manière la plus communément utilisée est également la plus ancienne. Elle consiste à diazoter une aniline en utilisant du nitrite de sodium en milieu aqueux, le tout en présence d'un acide de Brønsted.<sup>22</sup>

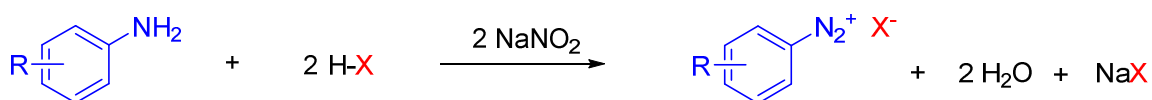


Schéma 9 : synthèse classique des sels de diazoniums.

<sup>21</sup> C. Romming, *Acta. Chem. Scand.* **1963**, 17, 1444-1454.

<sup>22</sup>(a) D.T. Flood, *Org. Synth.* **1943**, 2, 295-298 (b) G. Schiemann, W. Winkel Müller, *W. Org. Synth.* **1943**, 2, 299-302.

Le choix de l'acide régit alors la nature du contre-ion ( $X^-$ ), ceci est crucial car détermine la stabilité et la réactivité du sel de diazonium. De nombreuses variantes de cette méthode ont été appliquées en variant l'acide utilisé. Elles donnent de manière générale de bons rendements quand le sel de diazonium généré est insoluble dans l'eau. La purification et l'isolation de sels purs peuvent par contre s'avérer difficile compte tenu de l'instabilité imprévisible de tels composés. D'autres méthodes existent pour générer des sels de diazoniums, on peut utiliser d'autres agents de diazotation pour remplacer le  $\text{NaNO}_2$  par exemple des nitrites d'alkyle,  $\text{NOCl}$ ,  $\text{NOHSO}_4$ ,  $\text{NOBF}_4$ , ou encore  $\text{NOOCOCF}_3$ ,<sup>23</sup> Toutefois ces composés se révèlent extrêmement instables et demandent donc de prendre des conditions de sécurité particulières. Des sels de diazonium peuvent aussi être obtenus via une décomposition de triazène.<sup>24</sup>

Les diazoniums sont utilisés en raison de leur grande réactivité qui leur permet de réaliser plusieurs types de transformations.<sup>25</sup> Leurs applications peuvent être résumées en trois grandes familles de réactions. Les réactions d'addition sur la fonction chimique diazonium (A), les substitutions du diazote (B) et les réductions du sel (C) (Schéma 10).

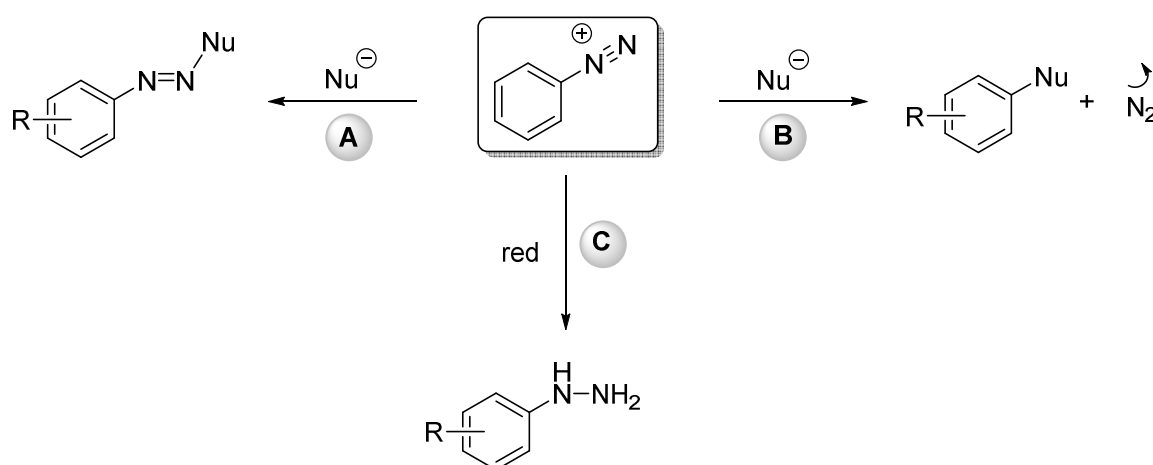


Schéma 10 : réactivité générale des diazoniums.

<sup>23</sup> (a) M.P. Doyle, W. Bryker, *Org. Chem.* **1979**, 44, 1572-1574. (b) M.P. Doyle, W. Wierenga, M.A. Zaleta, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1597-1601. (c) J.M. Tedder, *Tetrahedron* **1957**, 1, 270-271.

<sup>24</sup> (a) S. Bhattacharya, S. Majee, R. Mukherjee, S. Sengupta, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 651-657; (b) S. Sengupta, S.K. Sadhukhan, *Org. Synth.* **2004**, 10, 263-266.

<sup>25</sup> (a) S. Patai, *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, **1978** Ed. Wiley: New York. (b) J. Pinson, F. Podvorica, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 429-439. (c) S. Mahouche-Chergui, S. Gam-Derouchi, C. Mageney, M.M. Chehimi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4143-4166 (d) M.R. Heinrich, A. Wetzels, M. Kirschstein, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3833-3835.

Les additions de nucléophiles comme les anilines tertiaires,<sup>26</sup> les phénols<sup>27</sup> et les aryles zinciques<sup>28</sup> donnent lieu à la formation de fonctions azo. Cette réaction est notamment très utilisée pour la synthèse de colorants.<sup>29</sup> Les additions d'amines libres donnent quand à elles lieu à la formation de triazènes.<sup>30</sup> Des réactions d'addition intramoléculaire d'alcènes avec des diazoniums ont également été utilisées pour la préparation d'hétérocycles cinnoliniques de Widman<sup>31</sup>-Stoermer<sup>32</sup>. La réduction de la fonction diazonium par du sulfite de sodium donne quand à elle lieu à la formation d'hydrazine.<sup>33</sup> Enfin, de nombreuses réactions ont également utilisés le caractère très nucléofuge du diazote de manière efficace. On peut notamment citer en exemple les réactions de Sandmeyer<sup>34</sup>, de Balz-Schiemann,<sup>35</sup> de Meerwein,<sup>36</sup> de Pschorr<sup>37</sup> et de Gomberg-Bachmann.<sup>38</sup> Plus récemment, les sels d'aryle diazonium ont été utilisés pour des couplages catalysés au palladium telle que la réaction Heck-Matsuda.<sup>39</sup>

---

<sup>26</sup> H.T. Clarke, W.R. Kirner, *Org. Synth.* **1941**, *1*, 374-376.

<sup>27</sup> J.L. Hartwell, L.F. Fieser, *Org. Synth.* **1943**, *2*, 145-147.

<sup>28</sup> D.Y. Curtin, J.A. Ursprung, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1221-1225.

<sup>29</sup> K. Hunger, P. Mischke, W. Rieper, R. Raue, K. Kunde, A. Engel, *Azo Dyes, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim.

<sup>30</sup> W. W. Hartman, J. B. Dickey, *Org. Synth.* **1943**, *2*, 163-165.

<sup>31</sup> O. Widman, *Ber.* **1884**, *17*, 722-727.

<sup>32</sup> R. Stoermer, H. Fincke, *Ber.* **1909**, *42*, 3115-3132.

<sup>33</sup> R. Huisgen, R. Lux, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 540-544.

<sup>34</sup> T. Sandmeyer, *Ber.* **1884**, *17*, 1633-1635.

<sup>35</sup> G. Balz, G. Schiemann, *Ber.* **1927**, *60*, 1186-1190.

<sup>36</sup> H. Meerwein, E. Buchner, K. van Emsterk, *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152*, 237-266.

<sup>37</sup> R. Pschorr, *Ber.* **1896**, *29*, 496-501.

<sup>38</sup> M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *42*, 2339-2343.

<sup>39</sup> A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *160*, 4622-4643.



### I.1.3 La réaction de Heck-Matsuda

Kikukawa et Matsuda ont été les pionniers de l'utilisation de sels de diazonium avec des alcènes pour un couplage catalysé au palladium.<sup>40</sup> En effet, ils ont découvert cette réaction, dont le mécanisme s'avère assez similaire à la réaction de Heck "classique" et permet l'arylation des oléfines (Schéma 11).

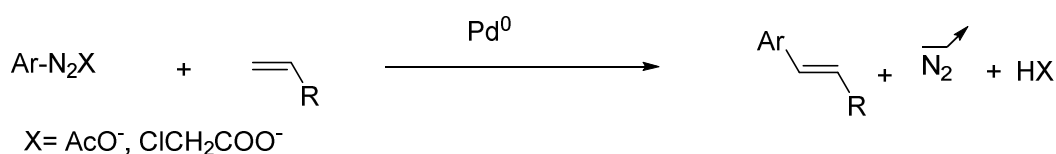


Schéma 11 : Schéma type de la réaction de Heck-Matsuda.

Cette réaction est réalisée dans des conditions douces et avec un protocole expérimental particulièrement simple. En effet, le couplage est généralement conduit entre 25 et 40 °C avec des cinétiques souvent assez élevées. L'avancement de la réaction est facile à suivre car il suffit de surveiller le dégagement de diazote. Les solvants alcooliques tels que le méthanol ou l'éthanol donnent de bons résultats pour cette réaction. Ces solvants sont généralement appréciés dans l'industrie et peuvent être produits à partir de bio-ressources. Contrairement à la réaction de Heck « classique », une base n'est pas toujours nécessaire pour régénérer le catalyseur. L'acide ( $\text{HBF}_4$  par exemple) peut par la suite être facilement éliminé lors d'une recristallisation. Tous les avantages listés ici, permettent d'envisager l'utilisation des sels de diazonium dans le contexte d'une chimie éco-compatible : économie d'énergie, utilisation de bio-ressources, économie d'atomes, etc.

<sup>40</sup> (a) K. Kikukawa, K. Maemura, Y. Kiseki, F. Wada, T. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4885-4888. (b) K. Kikukawa, K. Nagira, F. Wada, T. Matsuda, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 31-36.

Cycle catalytique mis en jeu :

Ce cycle est relativement semblable à celui d'une réaction de Heck « classique » et se déroule en 4 grandes étapes (Schéma 12) :

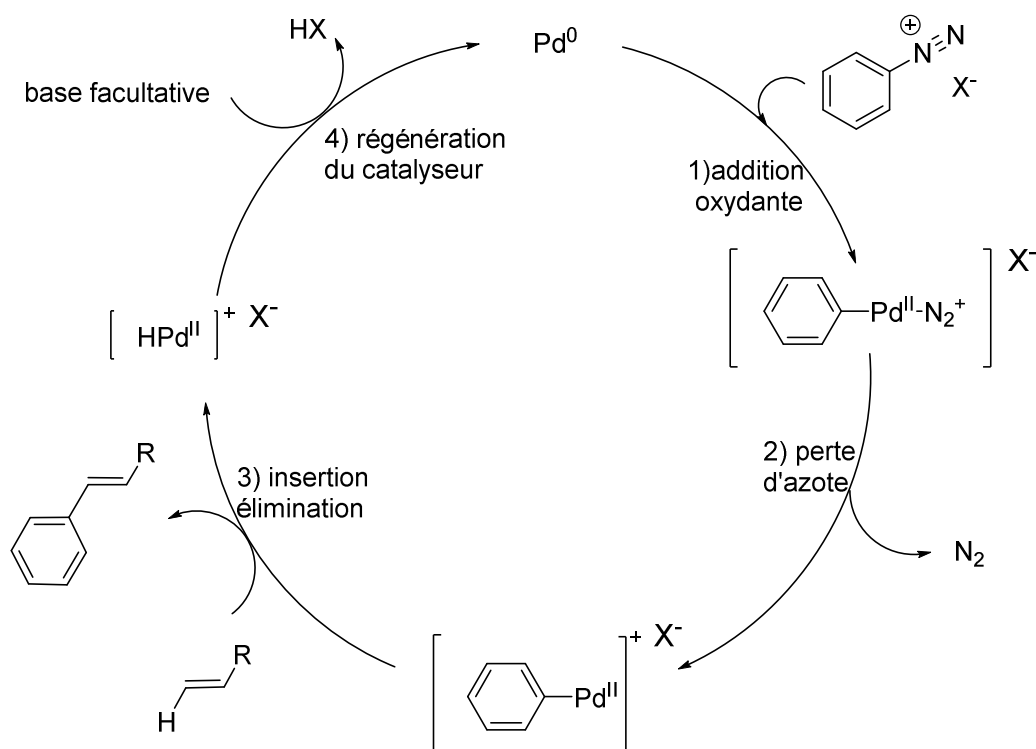


Schéma 12 : Cycle catalytique de la réaction de Heck-Matsuda.

Il est bon de noter que cette réaction passe via un mécanisme cationique comme expliqué en [I.1.1]. Différents sels de diazonium stables peuvent être utilisés pour les réactions de Heck-Matsuda. Il est également possible de générer le sel de diazonium *in-situ* afin d'éviter l'isolement et la manipulation d'un sel hautement cristallin. Dans ce sens, des procédés de diazotation-arylation one-pot ont été développés (Schéma 13).<sup>41</sup>

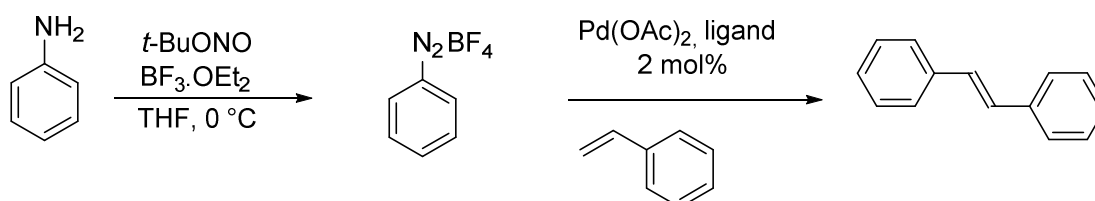


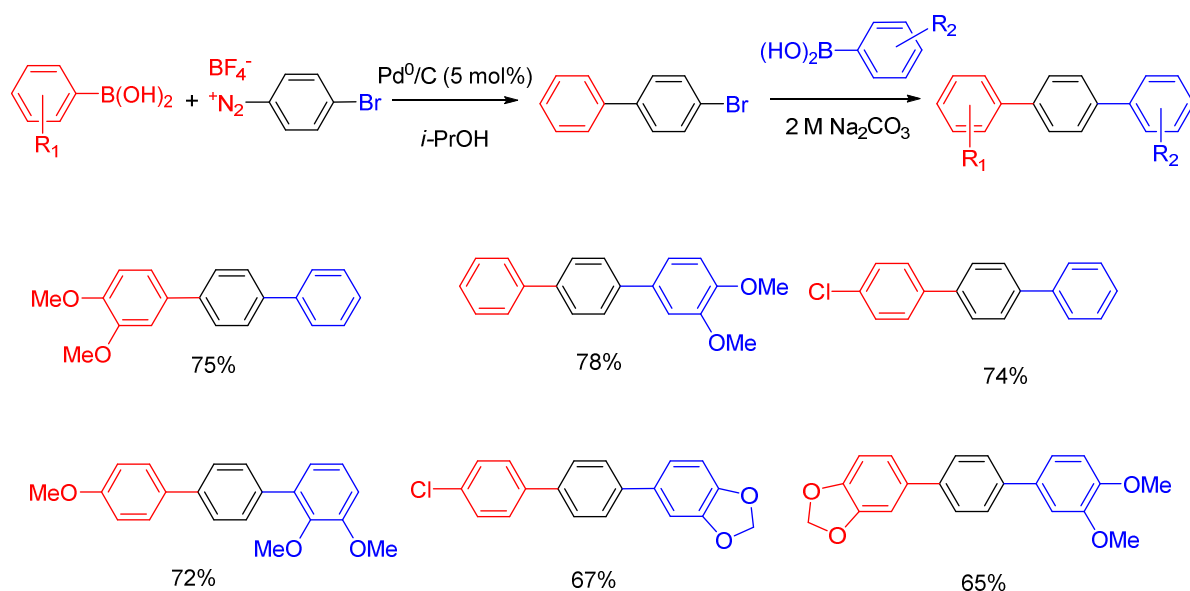
Schéma 13 : Formation du sel *in-situ* puis couplage de Heck.

<sup>41</sup> M.B. Andrus, C. Song, J. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2079-2082.

Cette réaction permet de générer le diazonium *in-situ* et évite ainsi une étape de purification et la manipulation des diazoniums sous forme cristalline. Elle permet ainsi un gain de temps, de matière et de sécurité.

## I.2 Etat de l'art au laboratoire : Sels de diazonium et catalyse hétérogène

Depuis 2007, le groupe a décelé le fort potentiel des sels de diazonium en catalyse organométallique.<sup>42</sup> Une des premières innovations développées est un couplage sélectif de type Suzuki-Miyaura à l'aide d'un catalyseur supporté sur charbon. L'utilisation de tétrafluoroborates de diazonium permet ici un couplage sélectif sur deux positions d'un cycle aromatique comportant également une fonction bromée (Schéma 14).



**Schéma 14 : Double arylation one-pot sélective utilisant des sels de diazoniums pour la synthèse de terphényles.**

Ce procédé met avantageusement à profit la forte réactivité de la fonction diazonium. La fonction bromée étant bien moins réactive, une base est nécessaire pour la réalisation du second couplage. Ce double couplage de Suzuki régiosélectif se réalise de manière one-pot, dans des conditions douces. L'utilisation de la catalyse hétérogène, de solvants peu polluants et de conditions réactionnelles peu gourmandes en énergie amène les préoccupations de

<sup>42</sup> R.H. Taylor, F.-X. Felpin, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2911-2914

ces travaux vers une chimie plus verte. Les développements de méthodologies utilisant un palladium hétérogène ont d'ailleurs été nombreux par la suite.<sup>43</sup>

Ce travail va de paire avec le développement d'une procédure qui utilise un autre type de catalyseur sur support, le palladium sur carbonate de baryum.<sup>44</sup> Le couplage a lieu entre un acide boronique et un sel de diazonium (Schéma 15).

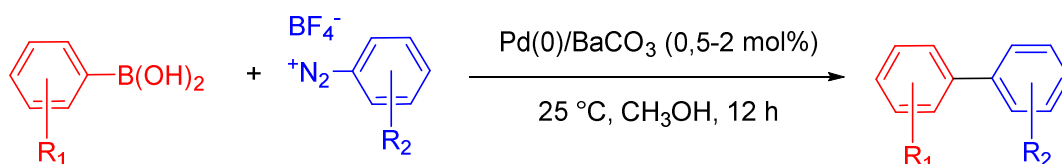


Schéma 15 : Couplage C-C utilisant du Palladium sur carbonate de baryum.

Cette méthodologie présente à priori la première utilisation du Pd(0)/BaCO<sub>3</sub> pour un procédé de couplage. De plus cette réaction se réalise dans des conditions douces en l'absence de ligands et de base. Elle représente donc une alternative plus éco-compatible à la réaction classique. Elle a d'ailleurs aussi été étendue à la synthèse de terphényles (Schéma 16).

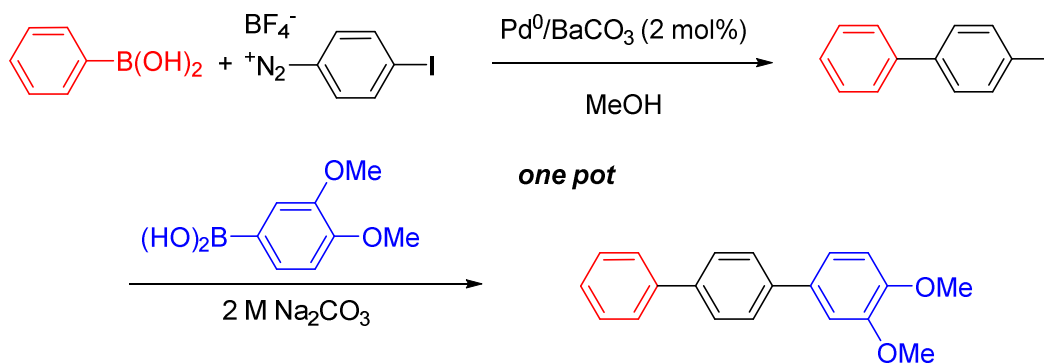


Schéma 16 : Utilisation du Pd<sup>0</sup>/BaCO<sub>3</sub> pour la synthèse de terphényles.

Ces voies de synthèses et méthodologies représentent un intérêt certain pour les chimistes. Toutefois, elles peuvent être améliorées. En effet, la plupart de ces réactions utilisent un sel de diazonium comme produit de départ. La stabilité imprévisible de ces composés réduit grandement la chance que de tels procédés connaissent un jour une application industrielle. C'est dans ce contexte que sont nés les projets que nous allons aborder par la suite.

<sup>43</sup> (a) F.-X. Felpin, E. Fouquet, C. Zakri, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2559-2565. (b) F.-X. Felpin, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12440-12445.

<sup>44</sup> F.-X. Felpin, E. Fouquet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 863-868.

### I.3 Concept et projet : Réaction de Heck-Matsuda et acide catalytique.

Le groupe avait au départ déjà bien développé l'utilisation des sels de diazoniums en catalyse organométallique.<sup>45</sup> Ces travaux nécessitent souvent l'isolement des sels, donc une étape de purification préliminaire pouvant être dangereuse compte tenu de l'imprévisible stabilité des diazoniums. Afin de diminuer ces risques, tout en restant dans une optique de chimie durable, nous avons développé un projet de double catalyse pour la réaction de Heck-Matsuda permettant la génération *in-situ* du sel de diazonium.

La synthèse classique des sels de diazonium s'effectue de manière simple en partant d'anilines, composés souvent naturels ou commerciaux, en présence d'un agent de diazotation en milieu acide (Schéma 17).

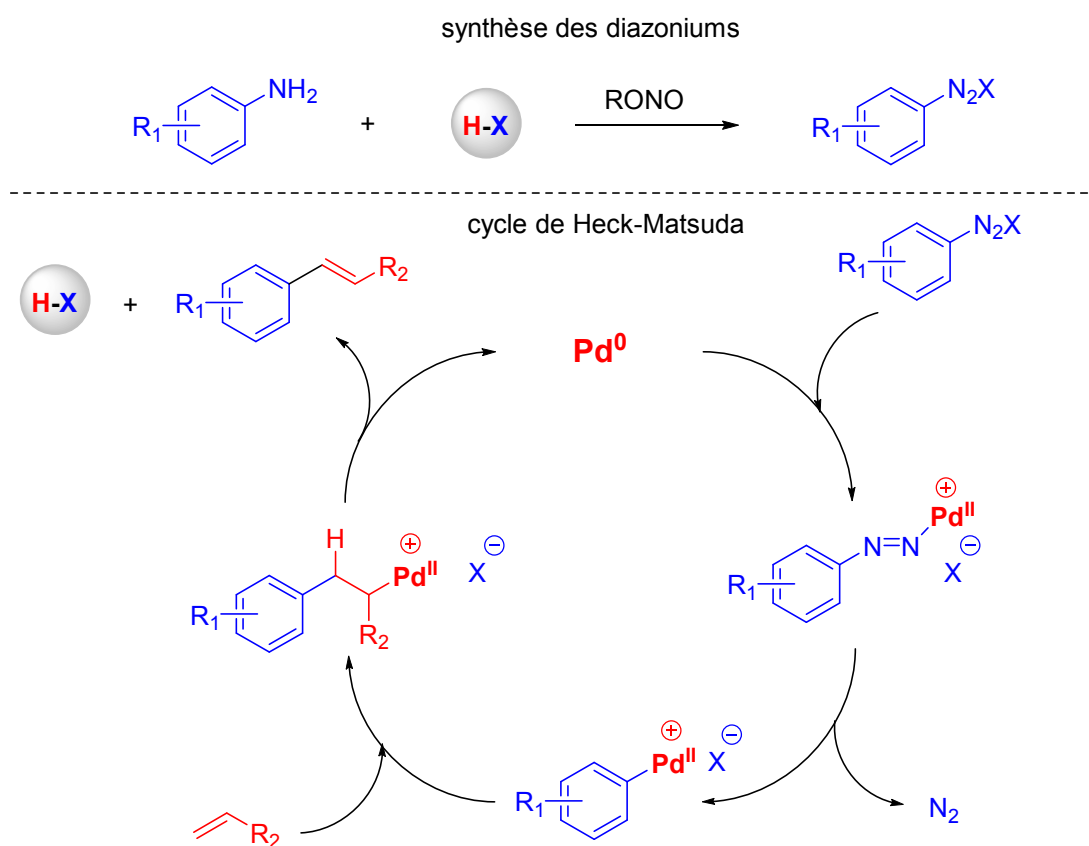
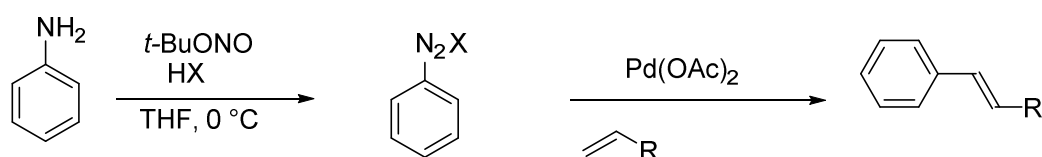


Schéma 17 : Acide généré en fin de cycle pouvant être utilisé pour la synthèse de diazonium.

<sup>45</sup> F.-X. Felpin, L. Nassar-Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2815-2831.

Contrairement à la réaction de Heck classique, la réaction de Heck-Matsuda s'effectue en l'absence de base, Cela est notamment dû au fait que l'on passe par un mécanisme cationique. Par conséquent, un acide H-X est généré en fin de réaction lors de l'étape d'élimination permettant au palladium de revenir au degré d'oxydation zéro (Schéma 17).

L'objectif de notre travail est à la fois de préparer *in-situ* le sel de diazonium mais également de pouvoir utiliser l'espèce acide corrosive HX en quantité catalytique dans une réaction one-pot (Schéma 18).



**Schéma 18 : Formation du diazonium *in-situ* puis couplage de Heck.**

Cette réaction permet la réalisation du couplage en générant le sel de diazonium *in-situ*. L'acide HX, par réaction avec l'aniline et le nitrite de *tert*-butyle permet la formation du sel de diazonium. Toutefois, une quantité stœchiométrique d'acide est nécessaire pour ce couplage.

Nous souhaitons mettre en place un procédé du même type, mais utiliser l'acide en quantité catalytique. Cet acide HX peut former un sel de diazonium par réaction avec l'aniline et le nitrite de *tert*-butyle. Le contre-ion  $X^-$  du sel de diazonium ainsi généré est alors la base associée à l'acide. Le couplage palladié régénère HX en fin de cycle, il peut donc vraisemblablement être réutilisé pour former un nouveau sel de diazonium. On se trouve alors dans des conditions de double catalyse, à la fois en acide et en palladium. (Schéma 19)

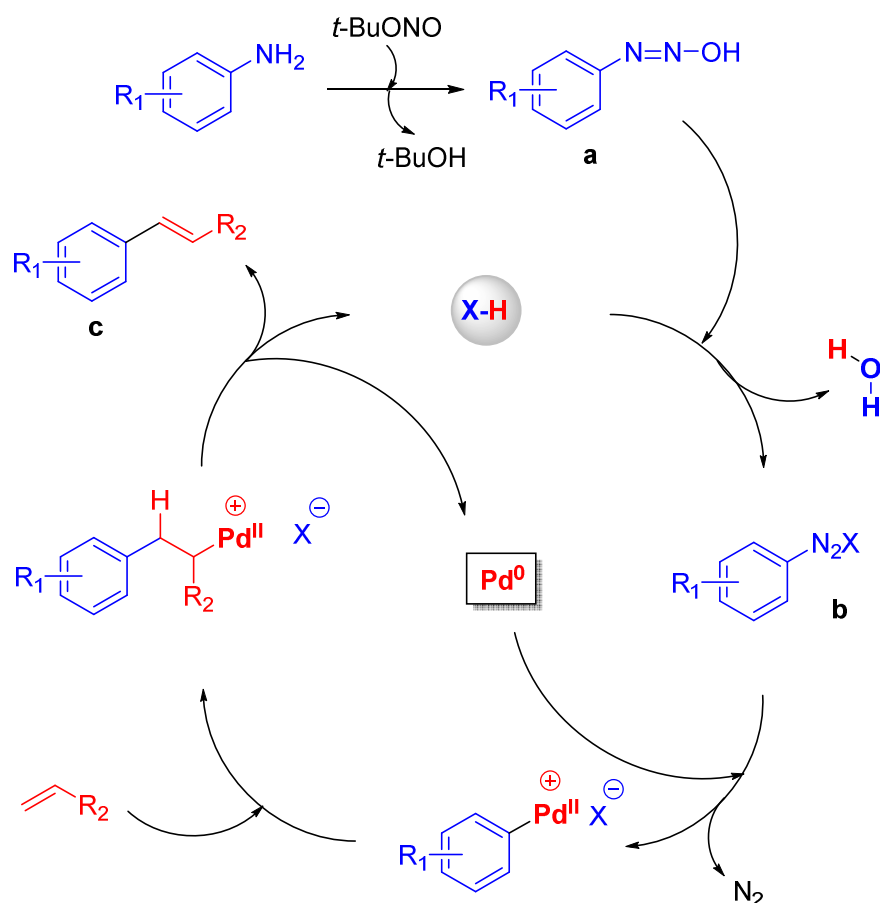


Schéma 19 : Double cycle catalytique de la réaction one-pot diazotation Heck.

Comme le montre le schéma ci-dessus (Schéma 19), une espèce du type hydroxyphényldiazène **a** sera un précurseur du sel de diazonium **b**. Une quantité catalytique d'acide H-X doit permettre de générer **b**. Celui-ci impliqué dans le cycle catalytique palladié donnant le composé d'arylation correspondant **c**. De façon concomitante, le  $\text{Pd}^0$  est réintroduit dans le cycle catalytique ainsi que l'acide H-X régénéré lors de l'élimination réductrice. Cette approche devrait permettre de réaliser des arylations sans base, sans ligand et en présence d'une quantité catalytique d'acide. La réaction one-pot permet aussi de s'affranchir des étapes d'isolement et de purification du sel de diazonium. On peut également remarquer que les sous-produits de réactions sont uniquement du *tert*-butanol, du diazote et de l'eau. Une telle approche répond à certains principes d'une chimie plus durable. Autre avantage d'un tel concept, le sel de diazonium est présent dans le milieu en quantité catalytique. Les risques liés à l'instabilité d'une telle espèce sont donc ici fortement atténués.

## I.4 Double cycle catalytique : développement de la méthodologie.

### I.4.1 Conditions opératoires.

Nous avons tout d'abord voulu vérifier l'hypothèse avec deux anilines, puis trouver les conditions optimales à la réalisation de ce couplage. La méthodologie que nous souhaitons développer a été envisagée sur la réaction suivante (Schéma 20) :

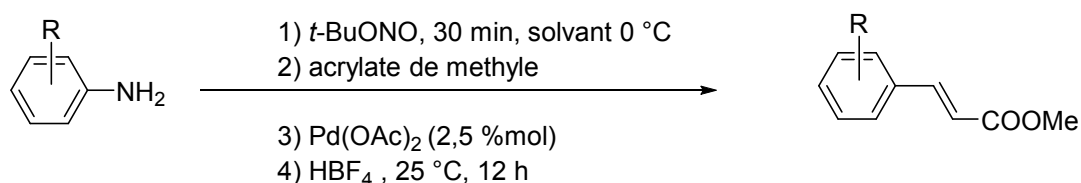


Schéma 20 : Réaction utilisée pour comparer les solvants

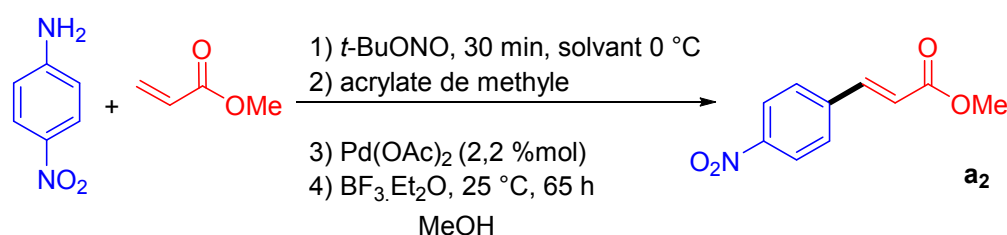
N°	Aniline	Produit	Solvant	HBF <sub>4</sub> (mol%)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (mol%)	Rendement isolé (%)
1		<b>a<sub>1</sub></b>	THF	10	2,5	0
2	idem	<b>a<sub>1</sub></b>	THF	100	2,5	13
3	idem	<b>a<sub>1</sub></b>	EtOH	10	2,5	8
4	idem	<b>a<sub>1</sub></b>	MeOH	10	2,5	19
5		<b>a<sub>2</sub></b>	THF	10	5	3
6	idem	<b>a<sub>2</sub></b>	THF	100	5	3
7	idem	<b>a<sub>2</sub></b>	MeOH	10	2,5	25

Tableau 1 : Choix du solvant.

Malgré les rendements modestes, les premiers résultats s'avèrent encourageants. Le solvant le plus probant pour la réalisation de cette réaction semble être le méthanol (Tableau 1 : N° 4 et 7). Non seulement celui-ci permet d'obtenir de meilleurs rendements, mais il évite les problèmes de transestérification observés quand l'éthanol est utilisé comme solvant (Tableau 1, N°3). Ceci est évidemment valable tant que l'acrylate de méthyle est utilisé comme oléfine pour le couplage. Le THF, solvant initialement utilisé pour la méthodologie d'Andrus n'a donné que de faibles rendements avec nos substrats (Tableau 1 : N° 1, 2, 5 et 6), et cela même quand l'acide est placé dans le milieu réactionnel en quantité stœchiométrique (Tableau 1: N° 2 et 6). En conséquence, le méthanol a été favorisé pour la suite du développement de la méthodologie.



Nous avons choisi la *para*-nitroaniline pour la suite des optimisations car les aryles diazoniums nitrosubstitués se décomposent facilement.<sup>46</sup> Cela est dû à leur fort potentiel redox et au fait qu'ils subissent parfois une dediazoniation homolytique.<sup>47</sup> Une application utilisant un sel de diazonium en quantité catalytique est donc intéressante du point de vue de la sécurité. De plus, cela permet une discrimination des conditions réactionnelles plus nette. Enfin, le groupement nitro est intéressant car il peut être réduit ultérieurement via une réaction réutilisant le palladium initialement utilisé pour le couplage. La réaction utilisée est la suivante (Schéma 21).



**Schéma 21 : Réaction de couplage utilisée pour l'optimisation.**

N°	BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O (mol%)	Temps de réaction	Rendement isolé
1	100	15 h	99%
2	10	15 h	24%
3	20	15 h	30%
4	10	65 h	35%
5	20	65 h	60%

**Tableau 2 : Optimisation des conditions de réactions**

Il nous apparaît que la réaction a vraisemblablement une cinétique lente (Tableau 2 : N° 4 et 5). Des tests à 40 °C ont conduit à une réaction plus rapide mais de plus faibles rendements. Les conditions de réactions les plus efficaces sont donc au regard des résultats obtenus : 20 mol% en acide pour 2,5 mol% en palladium, ainsi qu'une durée de réaction de 65 h à 25°C. Bien que perfectibles, ces résultats valident notre hypothèse de départ puisqu'une quantité sub-stœchiométrique d'acide (20%) permet d'obtenir le produit souhaité avec un rendement encourageant (60%).

<sup>46</sup> (a) S. Sengupta, S.J. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1993**, 1943-1944. (b) J. Priego, J.C. Carretero, *Synlett.* **1999**, 1603-1605. (c) R. Perez, D. Veronese, F. Coelho, O.A.C. Antunes, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1325-1328.

<sup>47</sup> S. Yasui, M. Fujii, C. Kawano, Y. Nishimura, K. Shioji, A. Ohno, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1994**, 177-183.

### I.4.2 Criblage des acides.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'influence de l'acide sur le rendement de notre réaction modèle. Dans cette optique, plusieurs acides ont été testés avec les conditions réactionnelles suivantes (Schéma 22).

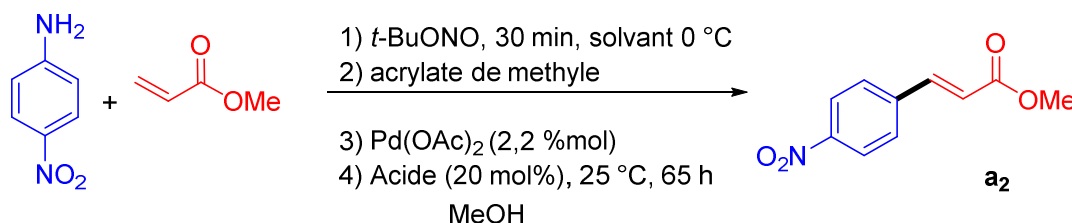


Schéma 22 : Réaction utilisée pour le criblage des acides.

N°	Acide	Rendement isolé (%)
1	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	60
2	HBf <sub>4</sub>	47
3	Diphenylphosphate	20
4	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	12
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	54
6	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique	87
7	CH <sub>3</sub> COOH	13
8	Acide camphorsulfonique	90
9	MeSO <sub>3</sub> H	84

Tableau 3 : Résultats obtenus pour le criblage d'acides.

Au regard de ces résultats, on peut voir que l'acide a une forte influence sur le rendement final (Tableau 3). Nous nous attendions initialement à rencontrer les meilleurs résultats en utilisant l'acide tétrafluoroborique car c'est le plus communément utilisé pour de tels couplages (Tableau 3 : N° 1 et 2). Les acides phosphoriques, sulfuriques et carboxyliques ont également donnés des résultats peu satisfaisants (Tableau 3 : N° 3 à 7). En revanche, les acides sulfoniques donnent des résultats très encourageants (Tableau 3 : N° 8 et 9). Cela peut s'expliquer par la capacité qu'ont les sulfonates à stabiliser les sels de diazonium lorsqu'ils sont utilisés en tant que contre-ion. Cette hypothèse est confortée par les travaux de Filimonov sur la stabilité des sels de diazonium.<sup>20</sup> En effet, les sels isolés possédant un contre-ion tosylate sont particulièrement stables.

Nous avons sélectionné l'acide méthane sulfonique car celui-ci représentait le meilleur rapport rendement/coût. Celui-ci peut être récupéré en fin de réaction par distillation et il est de faible masse molaire ( $96 \text{ g.mol}^{-1}$ ), ce qui est plus intéressant si on prend en compte le principe d'économie d'atome.

### I.4.3 Premiers essais et Réactivité *ortho-para*.

Afin de montrer la polyvalence de notre méthodologie, nous avons procédé à un criblage de différentes anilines. Lors des premiers essais, nous avons observé une différence importante en termes de rendement selon la position (*ortho* vs *para*) des substituants (Tableau 4).

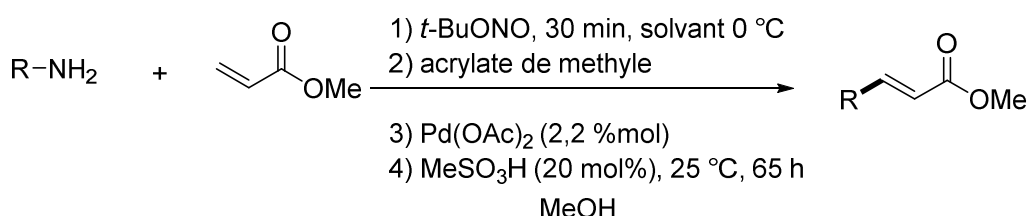


Schéma 23 : Réaction utilisée pour la comparaison des résultats.

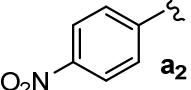
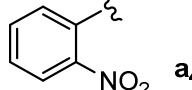
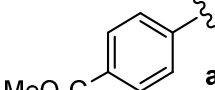
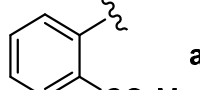
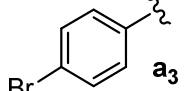
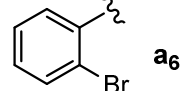
<i>Para</i>			<i>Ortho</i>		
R =	Temps (h)	Rendement isolé (%)	R =	Temps (h)	Rendement isolé (%)
 <b>a<sub>2</sub></b>	65	84	 <b>a<sub>4</sub></b>	48	98
 <b>a<sub>1</sub></b>	65	37	 <b>a<sub>5</sub></b>	48	99
 <b>a<sub>3</sub></b>	65	0	 <b>a<sub>6</sub></b>	65	72

Tableau 4 : Comparaison des rendements entre les anilines substituées en *ortho* et *para*.

Les premiers résultats obtenus avec les *para*- et *ortho*-nitroanilines (Tableau 4) ont été corrélés et même renforcés par l'étude des aminobenzoates de méthyle et des bromoanilines. La meilleure réactivité des anilines *ortho* peut être expliquée par la stabilisation des intermédiaires palladiés au cours du cycle réactionnel via une coordination du palladium sur un des doublets non liant d'un hétéroatome (Schéma 24).

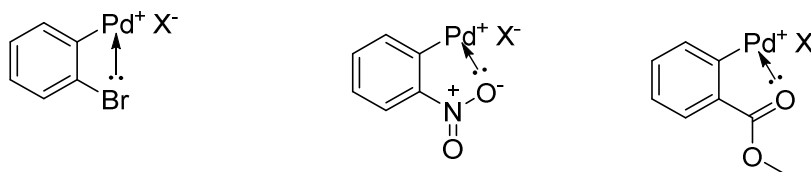


Schéma 24: Coordination du palladium sur un doublet non liant d'un hétéroatome.

Ces résultats conduisent à former l'hypothèse qu'une stabilisation du palladium en cours de cycle catalytique peut permettre un meilleur rendement de fin de réaction.

#### I.4.4 Les stabilisants.

Afin d'améliorer le rendement pour certaines anilines peu réactives dans les conditions de réactions optimisées, nous avons envisagé l'utilisation de stabilisants. En effet, les intermédiaires palladiés cationiques peuvent être stabilisés en cours de réaction et ainsi éviter les dégradations faisant chuter le rendement. Dans cette optique, plusieurs additifs ont été testés. Nous avons sélectionné le *para*-aminobenzoate de méthyle car le rendement observé est faible mais non nul (37%) dans les conditions réactionnelles optimisées (Schéma 25). Pour rester dans une optique de chimie plus éco compatible, les stabilisants que nous avons considérés pour la réaction doivent, autant que faire se peut, être bon marché et/ou provenir d'une source renouvelable (Tableau 5).

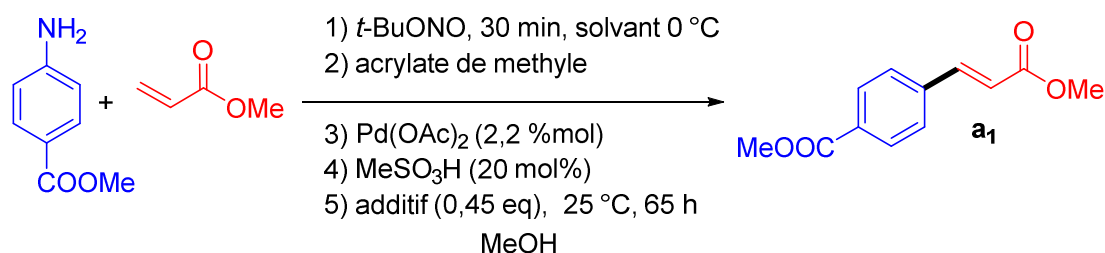
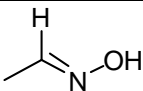
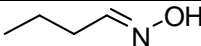
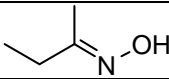
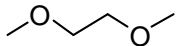


Schéma 25 : Réaction utilisée pour le choix d'un stabilisant.

N°	Additif	Rendement isolé
1		37%
2		9%
3		16%
4		18%
5	Glycérol	67%
6	PEG-400	70%
7	DME: 	82%
8	PPh <sub>3</sub>	80%
9	Triéthylsilane	54%
10	Charbon	59%
11	Anisole	97%
12	Vératrole	69%
13	1,3,5-triméthoxybenzène	11%
14	Thioanisole	10%

**Tableau 5 : Effets des divers stabilisants.**

Les premiers stabilisants que nous avons considérés sont évidemment les stabilisateurs de métaux, les oximes<sup>48</sup> (Tableau 5 : N° 2 à 4) se sont avérées inefficaces, même délétères. En revanche, les composés tels que le glycérol, le PEG-400 et le DME (Tableau 5 : N° 5 à 7) montrent un effet positif. Ceci s'explique vraisemblablement par une coordination des atomes d'oxygènes sur le palladium au cours du cycle catalytique.

Les résultats avec la triphénylphosphine (Tableau 5 : N° 8), ligand bien connu du palladium, donnent de bons rendements. Ce résultat est assez inattendu car les phosphines sont connues pour réagir avec les diazoniums par transfert monoélectronique. Cela montre que toutes les phosphines ne sont pas systématiquement incompatibles avec notre méthodologie.

L'utilisation de pièges à cations tels que le charbon et le triéthylsilane (Tableau 5 : N° 9 et 10) permet d'améliorer le rendement. Lors du cycle catalytique, les cations de dégradation dues aux conditions acides peuvent provoquer des réactions en chaînes nuisibles au bon déroulement du couplage. Un piège à cation peut permettre d'inhiber ces réactions

<sup>48</sup> Les oximes des entrées 2 à 4 nous ont été gracieusement données par le Professeur Jean-Cyrille Hierso (Université de Bourgogne).

parasites. Cette constatation est toutefois difficile à rationaliser. Une étude poussée serait nécessaire à la validation de cette hypothèse.

Nous avons donc déduit qu'un composé combinant ces deux propriétés (à la fois stabilisant de métaux et piège à cations) pourrait permettre à la réaction de se dérouler de manière optimale. Nous avons donc choisis d'utiliser l'anisole (Tableau 5, 11) car c'est un composé bon marché pouvant avoir les deux effets escomptés. En accord avec notre hypothèse, le couplage utilisant de l'anisole a donné un très bon rendement de 97% alors que la réaction sans stabilisant ne dépassait pas les 37%. En revanche, pour une raison encore inconnue, des composés à la structure similaire à l'anisole tels que le vétratole, le triméthoxybenzène et la thioanisole (Tableau 5, 12-14) se sont révélés nettement moins efficaces.

La procédure ainsi développée est assez efficace et répond aux attentes du projet. Toutefois, afin de rendre un tel protocole intéressant, celui-ci doit nécessairement pouvoir fonctionner avec une plus grande variété de substrats.

#### I.4.5 Criblage des Anilines.

Afin de vérifier que la méthodologie reste viable en changeant de substrat (Schéma 26, tableau 6). Nous avons procédé au criblage de plusieurs anilines pour la réaction doublement catalytique dans les conditions optimisés.

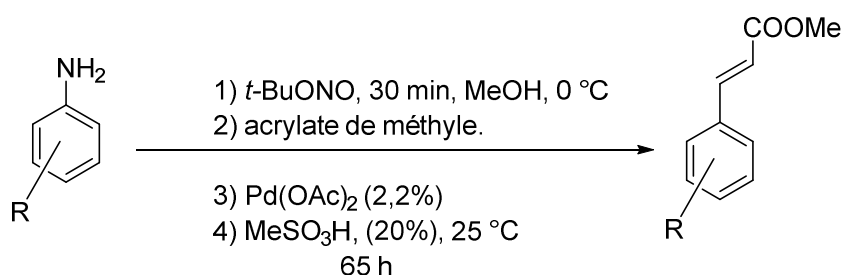
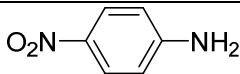
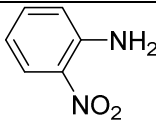
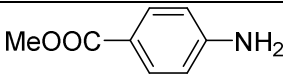
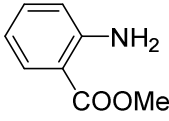
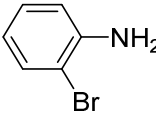
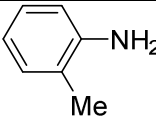
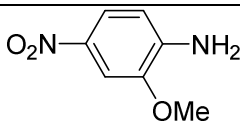
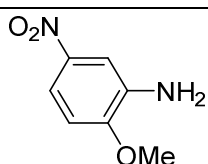
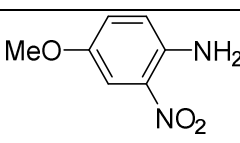
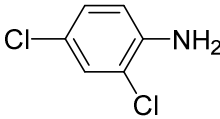
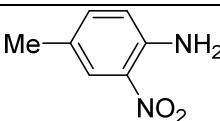
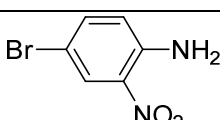


Schéma 26 : Réaction modèle pour le criblage d'anilines.

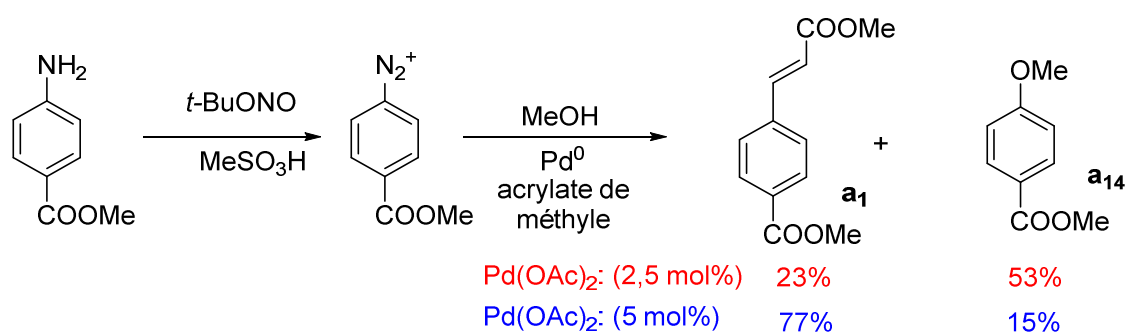
N°	Aniline	Produit	Temps (h)	Rendement isolé (%)
1		<b>a<sub>2</sub></b>	65 48 <sup>(1)</sup>	84 97 <sup>(1)</sup>
2		<b>a<sub>4</sub></b>	65	98
3		<b>a<sub>1</sub></b>	48	37 97 <sup>(1)</sup>
4		<b>a<sub>5</sub></b>	48	99
5		<b>a<sub>6</sub></b>	65	72% <sup>(2)</sup>
6		<b>a<sub>7</sub></b>	65	51 <sup>(1)</sup>
7		<b>a<sub>8</sub></b>	65	99
8		<b>a<sub>9</sub></b>	48	96
9		<b>a<sub>10</sub></b>	48	98
10		<b>a<sub>11</sub></b>	48	0%
11		<b>a<sub>12</sub></b>	65	97
12		<b>a<sub>13</sub></b>	65	98

(1) 0,45 eq d'anisole utilisé (2) 4,4 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>

**Tableau 6 : Criblage des anilines pour la réaction mise en jeu.**

Cette réaction peut être appliquée avec succès sur plusieurs types de substrats. Toutefois, le rendement final dépend grandement de la nature de l'aniline utilisée. Nous avons remarqué plusieurs tendances notables.

- Un cycle aromatique pauvre électroniquement a tendance à favoriser un bon rendement. A contrario, la présence de groupements électro-donneurs sur le cycle a tendance à faire chuter le rendement (Tableau 6 : N° 6).
- La position des groupements sur le cycle aromatique de l'aniline semble également avoir un effet notable sur la bonne conduite de la réaction. Comme nous l'avions supposé, la position d'un hétéroatome en *ortho* favorise nettement le rendement (Tableau 6 : N° 5, 7, 8 et 9).
- Il est important de noter qu'aucun produit de couplage de Heck n'a été observé sur la position bromée. La sélectivité est ici très bonne et une compétition Heck/Heck-Matsuda n'a pas été observée pour les composés bromés.
- La quantité de palladium elle aussi semble avoir son importance. Nous l'avons constaté lors des essais réalisés avec le 4-aminobenzoate de méthyle. Nous avons notamment pu isoler un sous-produit majoritaire lorsque 2,5 mol% de palladium sont utilisés. Celui-ci proviendrait vraisemblablement d'une substitution aromatique avec le méthanol qui entrerait en compétition avec le couplage de Heck-Matsuda (Schéma 27).



**Schéma 27 : Compétition possible entre substitution nucléophile aromatique et couplage de Heck-Matsuda.**

Cette constatation pose aussi le problème de la stabilité des intermédiaires palladiés. En effet, après dégradation le palladium précipite sous forme de colloïdes dans le milieu, ce qui lui donne une couleur noire caractéristique, phénomène observé durant ces manipulations.



La méthodologie ainsi développée représente la première utilisation d'un acide en quantité sub-stœchiométrique pour la réaction de Heck-Matsuda.<sup>49</sup> Elle fonctionne sur plusieurs variétés d'anilines et présente des avantages non-négligeables d'un point de vue économique et écologique mais également un gain en matière de sécurité avec la diminution du risque lié à l'utilisation du sel de diazonium. Toutefois, étendre cette méthodologie à l'utilisation d'autres oléfines reste indispensable.

### I.4.6 Changement des acrylates et du solvant.

Afin d'étendre la méthodologie à d'autres oléfines, nous avons commencé par utiliser des partenaires relativement similaires à l'acrylate de méthyle. Le caractère fortement substrat-dépendant de cette réaction nous oblige à avancer pas à pas. La première étape consiste à utiliser des anilines efficaces pour la réaction classique puis de varier les acrylates. Un problème de transésthérification se pose tout de même car la réaction se déroule en condition acide (Schéma 28).

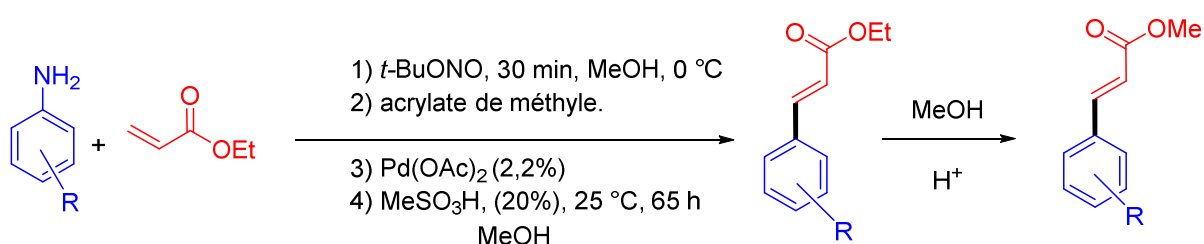


Schéma 28 : Réaction de transésthérification avec le solvant

Conformément à notre hypothèse, les tests expérimentaux confirment ce problème car 5 à 10% de produit de transésthérification est formé. La solution la plus évidente consiste donc à adapter le solvant à la réaction envisagée (Schéma 29, Tableau 7).

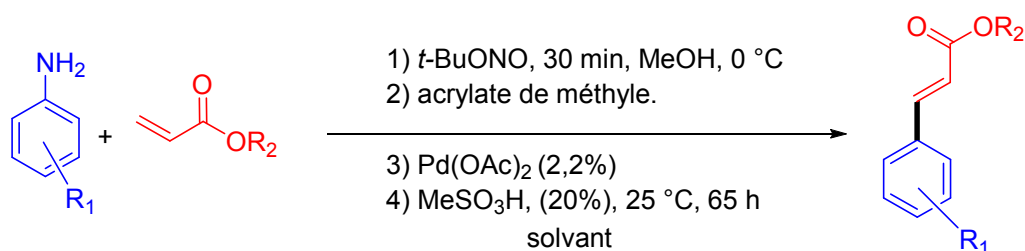


Schéma 29 : Réaction utilisée pour le changement d'acrylate.

<sup>49</sup> F. Le Callonnec, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Org. Lett.* **2011**, 13, 10, 2646-2649.

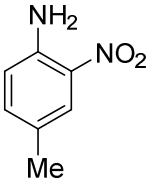
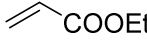
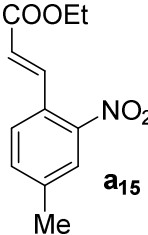
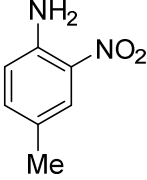

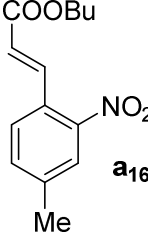
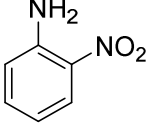
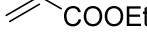
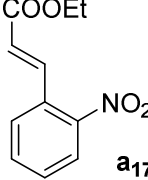
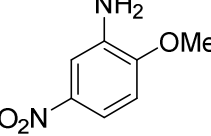
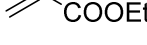
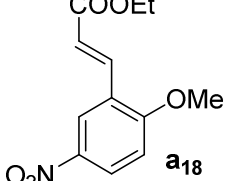
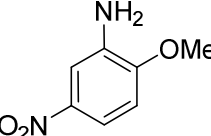

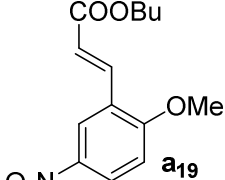
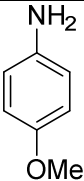
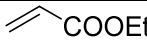
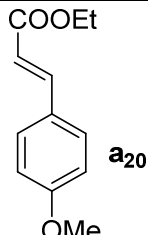
N°	Aniline	Acrylate	Temps	produit	solvant	Rendement isolé (%)
1			24	 <b>a<sub>15</sub></b>	EtOH	78
2			65	 <b>a<sub>16</sub></b>	BuOH	99
3			65	 <b>a<sub>17</sub></b>	EtOH	95
4			65	 <b>a<sub>18</sub></b>	EtOH	66
5			65	 <b>a<sub>19</sub></b>	BuOH	90
6			65	 <b>a<sub>20</sub></b>	EtOH	91

Tableau 7 : Changement des solvant en fonction de l'acrylate utilisé.

On remarque que l'adaptation du solvant permet d'éviter les problèmes de transestérification tout en gardant un bon rendement de réaction. Cela nous permet de montrer que la réaction est viable dans d'autres solvants alcooliques que le méthanol. Des essais dans l'eau et dans des mélanges alcool/eau ont également produit de bons résultats. Toutefois, la problématique du recyclage de l'eau pour des réactions plus éco-compatible reste un problème majeur. En effet l'eau est un solvant abondant et peu coûteux, mais en fin

de réaction sa dépollution peut poser plus de problèmes et est parfois plus couteuse que l'utilisation de solvants organiques.

Cette méthodologie permet un couplage de Heck-Matsuda plus sûr, toutefois les molécules obtenues restent relativement simples. Compte tenu de la polyvalence de la catalyse au palladium, pouvons-nous adapter cette procédure à des réactions plus complexes?

#### I.4.7 Catalyse multitâche.

Un catalyseur multitâche a la capacité de réaliser plusieurs types de transformations. Il peut être utilisé pour une série de réactions les unes à la suite des autres ou pour plusieurs réactions de manière indépendante (Schéma 30).

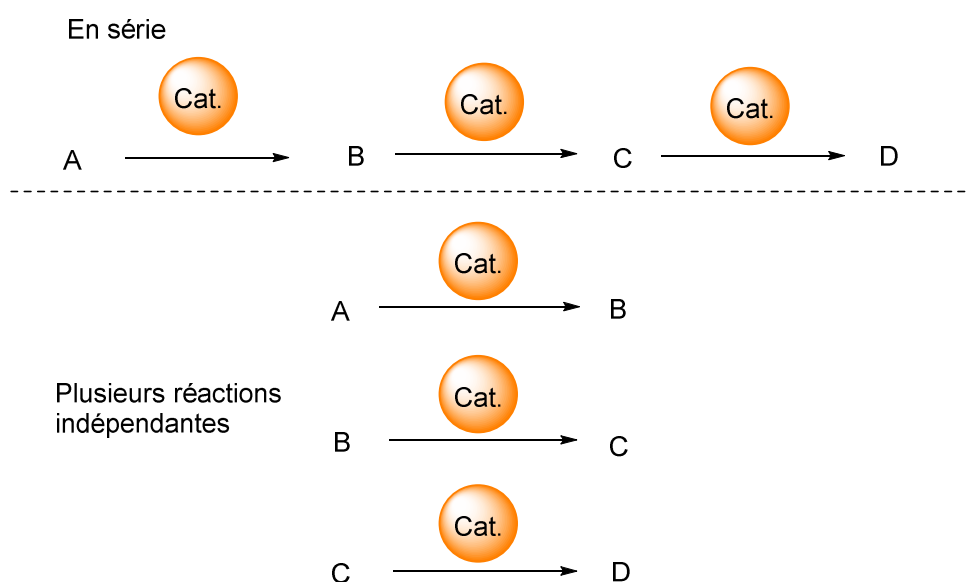
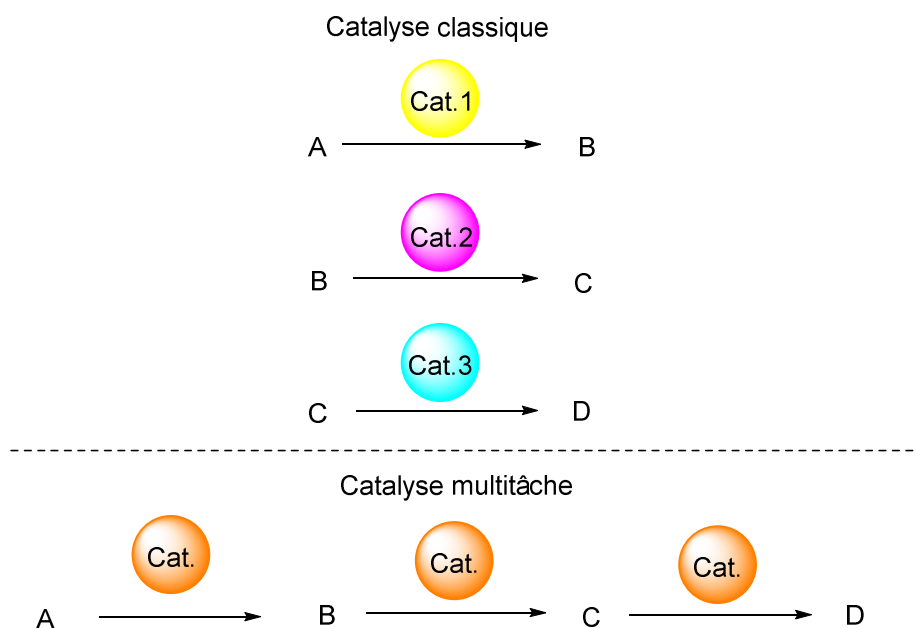


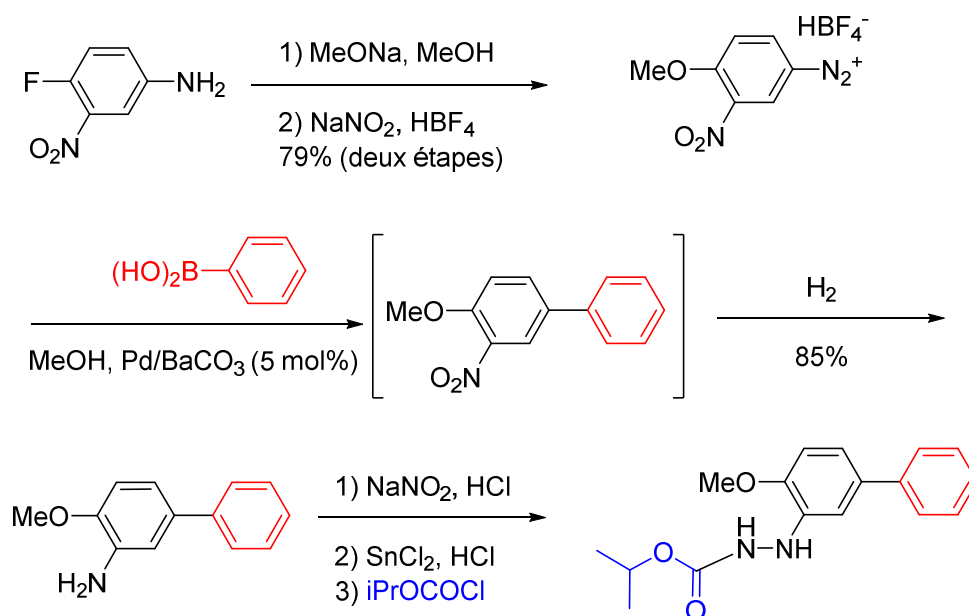
Schéma 30 : Fonctionnement d'un catalyseur multitâche.

En catalyse classique, il est fréquent d'avoir recours à un catalyseur différent pour chaque étape d'une synthèse. Chaque produit est alors purifié et utilisé pour la réaction suivante (Schéma 31).



**Schéma 31 : Amélioration d'un procédé par l'utilisation d'un catalyseur multitâche.**

L'utilisation d'un catalyseur multitâche peut permettre de considérablement diminuer le nombre d'étapes de synthèse au cours d'un procédé et de s'affranchir des étapes de purifications (Schéma 31). La polyvalence du palladium en fait un candidat idéal pour la catalyse multitâche supportée. L'utilisation de  $\text{Pd}^0/\text{BaCO}_3$  pour la synthèse de bifenazate témoigne de cette propriété (Schéma 32).



**Schéma 32 : synthèse du bifenazate utilisant le  $\text{Pd}^0/\text{BaCO}_3$ .**

Cette synthèse est un bon exemple de la polyvalence, à la fois des diazonium, mais aussi du palladium. Le Pd/BaCO<sub>3</sub> est utilisé à la fois comme catalyseur pour le couplage, mais également pour la réaction de réduction du groupement nitro qui suit celui-ci.

L'utilisation d'une catalyse au palladium et de sels d'aryldiazonium pour un couplage de Heck-Matsuda, suivi par une réaction de réduction a permis la mise en place de la méthodologie de HRC (Heck, Réduction, Cyclisation) pour la synthèse d'oxindoles (Schéma 33).<sup>50</sup>

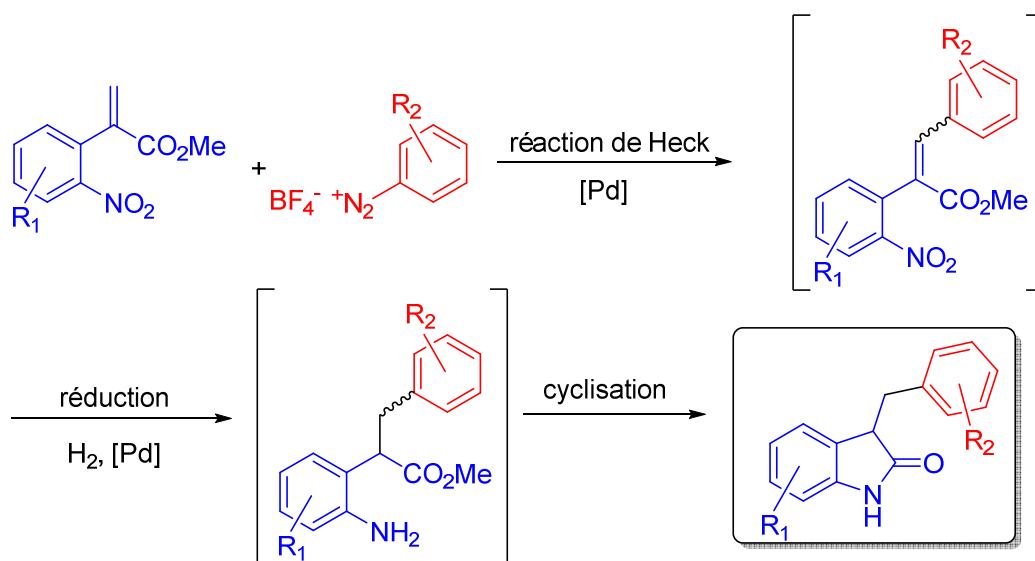


Schéma 33 : Réaction de HRC pour la synthèse d'oxindoles.

Cette stratégie s'est montrée efficace pour la synthèse d'une douzaine de composés, toujours avec des rendements entre 70% et 87%. Le catalyseur ainsi produit au cours de la synthèse peut être réutilisé pour des réactions d'hydrogénation utilisant du Pd/C.

<sup>50</sup> F.-X. Felpin, O. Ibarguren, L. Nassar-Hardy, E. Fouquet, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1349-1352.

La stratégie HRC a ensuite été appliquée à diverses méthodologies de synthèse pour parfois arriver à des édifices plus complexes (Schéma 34).

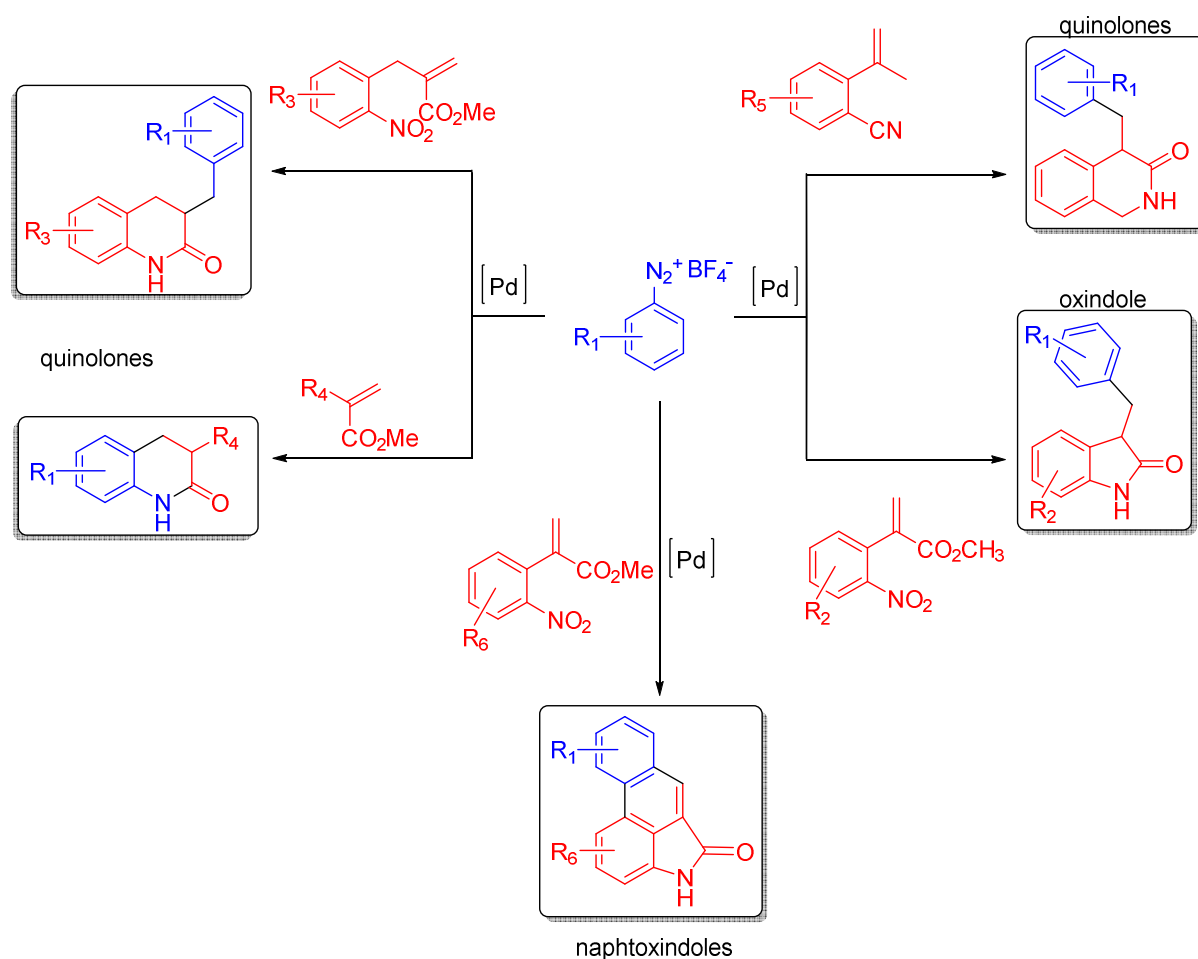


Schéma 34: Application de la HRC à la synthèse de molécules complexes en une étape.<sup>51</sup>

Cette approche de catalyse multitâche pour la méthodologie HRC a donc prouvée son efficacité. Toutefois, le problème majeur de ces méthodologies réside dans l'utilisation d'un sel de diazonium isolé. Nous souhaitons donc adapter notre procédure de diazotation *in-situ* sub-stœchiométrique pour de tels procédés.

<sup>51</sup> (a) F.-X. Felpin, O. Ibarguren, L. Nassar-Hardy, E. Fouquet, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1349-1352. (b) F.-X. Felpin, J. Coste, C. Zakri, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.* **2009**, *50*, 5071-5074. (c) J. Laudien, E. Fouquet, C. Zakri, F.-X. Felpin, *Synlett.* **2010**, 1539-1543. (d) L. Nassar-Hardy, C. Deraedt, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4616-4622.

### I.4.8 Adaptation de la bicatalyse a une réactions de HRC.

Notre méthodologie utilisant une catalyse acide et palladiée peut s'adapter à des réactions plus complexes que de simples couplages de Heck-Matsuda. La procédure de Heck-Réduction-Cyclisation (HRC) développée auparavant au sein du groupe pour la synthèse de quinolones donne de bons résultats (Schéma 35).

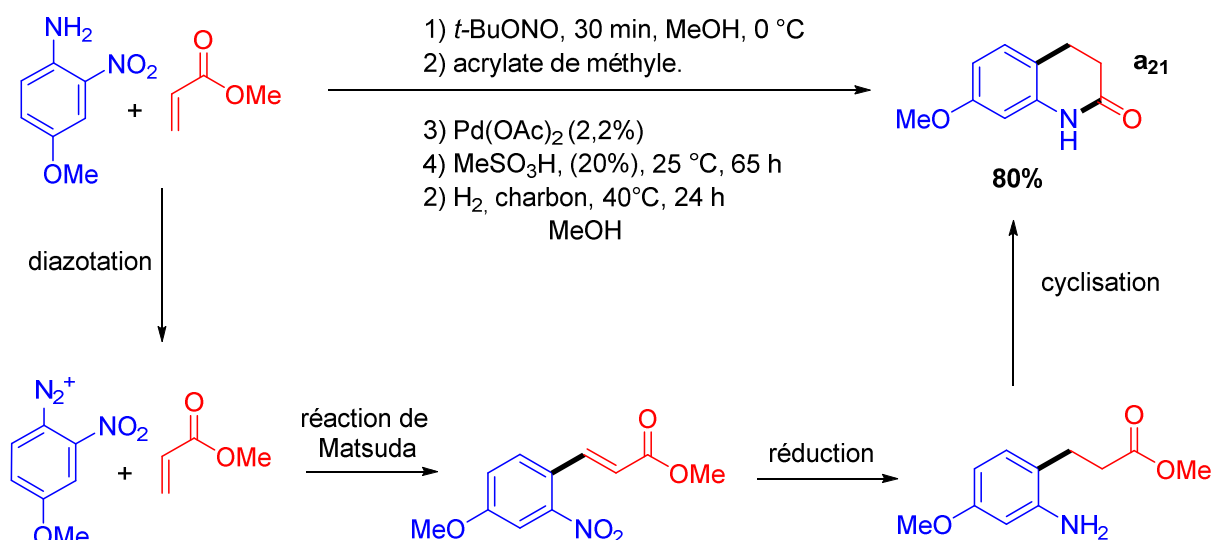


Schéma 35 : Réaction de synthèse de quinolone via DHRC.

Cette nouvelle procédure permet en one-pot de réaliser quatre transformations. Tout d'abord, la génération du sel de diazonium et le couplage de Heck-Matsuda, le tout en utilisant l'acide méthane sulfonique en quantité sub-stœchiométrique. Un ajout de charbon actif dans le milieu réactionnel et la mise sous atmosphère d'hydrogène permet ensuite de réduire la double liaison ainsi que le groupe nitro à l'aide du Pd/C généré dans le milieu réactionnel. Une cyclisation intramoléculaire assistée par l'acide méthanesulfonique permet enfin la synthèse du produit final, le tout avec un rendement satisfaisant de 80%. La procédure ainsi développée est une Diazotation-Heck-Réduction-Cyclisation (DHRC). L'avantage d'une telle procédure permet de s'affranchir de plusieurs étapes de "work up" et de purification, ce qui permet un gain de temps et de solvants non-négligeable.

En somme, la procédure de diazotation Heck développée laisse entrevoir des opportunités expérimentales intéressantes. Toutefois, certains points d'ombre concernant l'effet de stabilisant et la réactivité de certaines anilines méritent d'être élucidés afin d'avoir une connaissance plus détaillée du mécanisme mis en jeu et des étapes clés de la réaction.

## I.5 Etude théorique du mécanisme.

### I.5.1 Effet d'un hétéroatome en position ortho.

Le premier point d'ombre que nous souhaitons éclaircir réside dans la différence de rendement observé entre les anilines possédant un substituant *ortho* ou *para*. Afin de comprendre cet effet positif de la présence d'un hétéroatome en position *ortho*, nous avons procédé à une analyse par GC-MS du brut de réaction de la *para*-nitroanilines qui a révélé la présence de deux produits de dégradation en quantité variable, le nitrobenzène **a<sub>22</sub>** et le 4-méthoxynitrobenzène **a<sub>23</sub>** (Schéma 36).

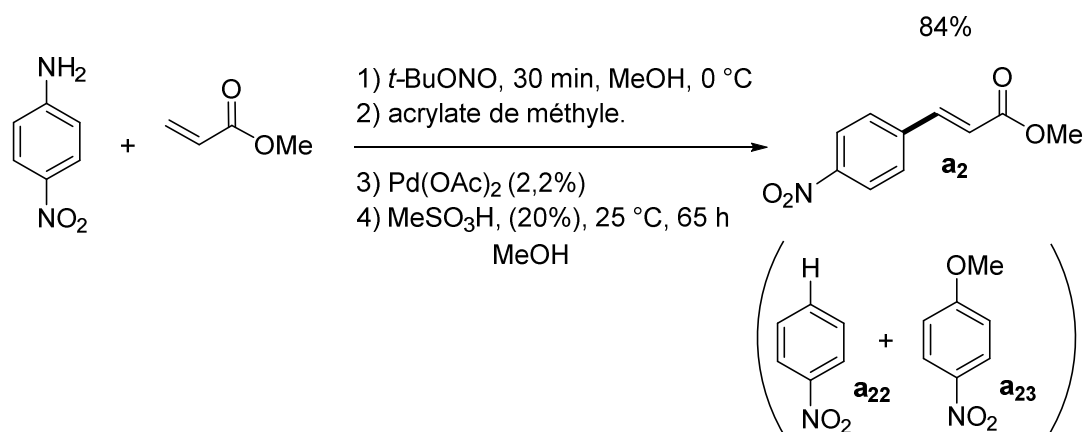


Schéma 36 : Sous-produits de la réaction avec une aniline.

Ces résultats indiquent que le sel de diazonium a bien été formé en cours de réaction. En considérant que l'étape d'addition oxydante du double cycle catalytique se déroule avec une cinétique très rapide une fois le sel de diazonium formé, la formation de ces sous-produits peut être expliquée par une décomposition de l'intermédiaire palladié cationique par réaction avec le méthanol (Schéma 37).



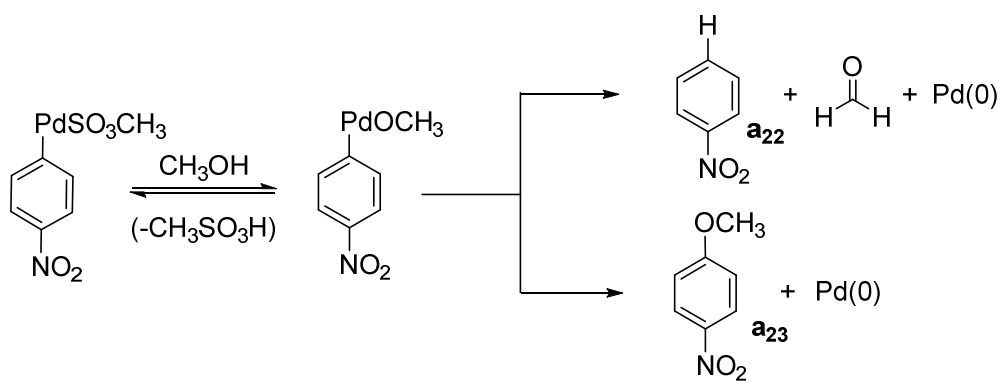


Schéma 37 : Réaction secondaire de dégradation de l'arène diazonium.

Afin de valider cette hypothèse et de comprendre plus en détail cette différence de réactivité *ortho* vs *para*, nous avons collaboré avec l'équipe de Jean-Marc Sotiropoulos<sup>52</sup> de l'université de Pau et des Pays de l'Adour qui a effectué des simulations pour décrire les différentes étapes du double cycle catalytique pour les composés nitro *para* et *ortho* substitués (respectivement **A** et **B**). Les chemins réactionnels pour les deux composés sont présentés dans la figure 3.

<sup>52</sup> N. Susperregui, K. Miqueu, J.M. Sotiropoulos, F. Le Callonnec, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7210-7218.

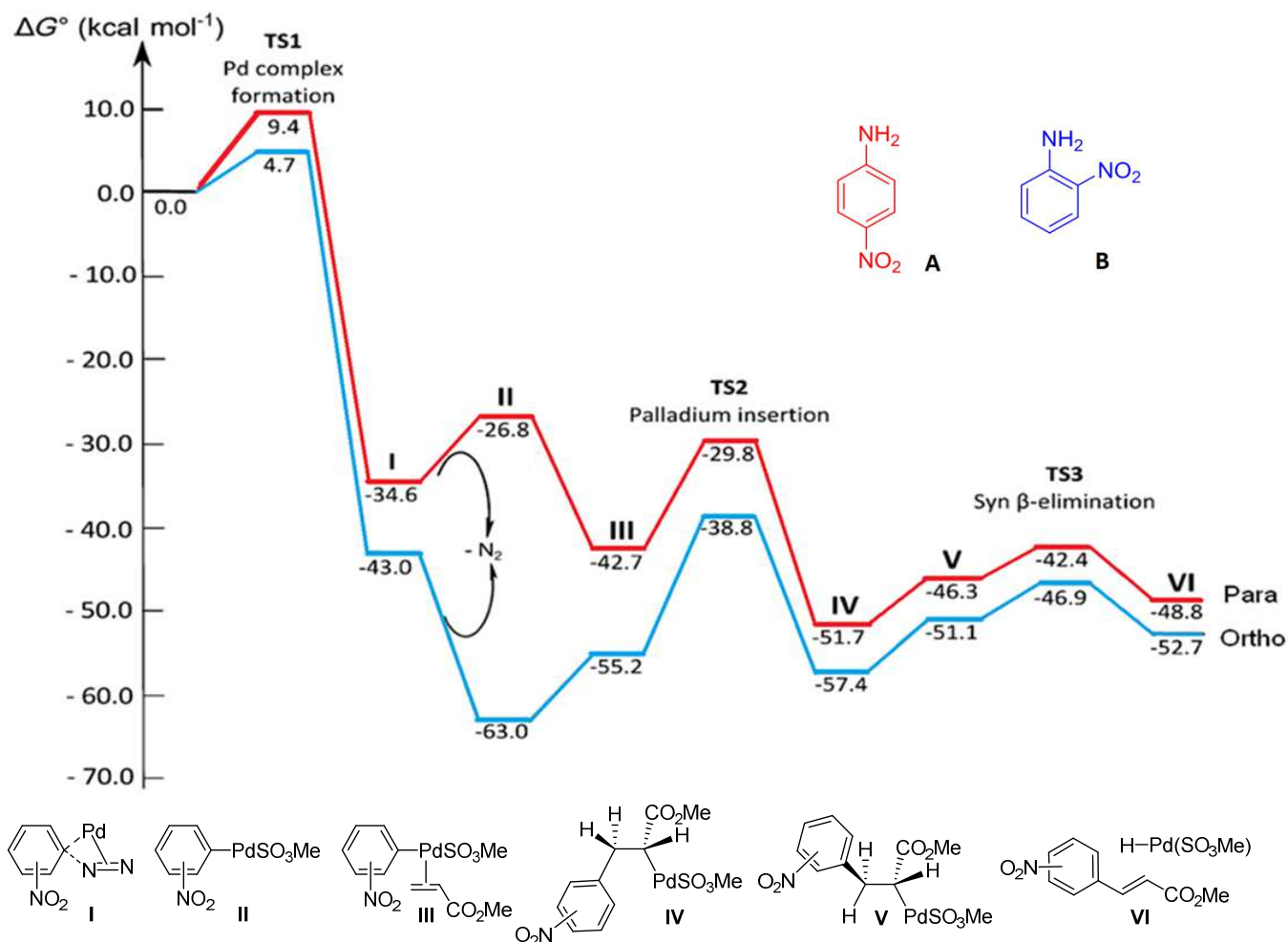


Figure 3 : Chemin réactionnel simulé pour les composés *ortho* (rouge) et *para* (bleu).

D'un point de vue énergétique, ces deux chemins réactionnels sont favorables cinétiquement et thermodynamiquement pour la formation des produits. En effet, les barrières d'activation sont relativement faibles (<20 kcal.mol<sup>-1</sup>) et la plupart des étapes sont exergoniques ( $\Delta G^\circ < 0$ ). Ces chemins réactionnels peuvent être décomposés en 3 étapes principales :

- L'addition oxydante du Pd<sup>0</sup> avec le méthanesulfonate de diazonium en passant par l'intermédiaire **I** Pour former le complexe **II**.
- L'insertion du complexe de nitrophényle-palladium **II** sur la double liaison de l'acrylate de méthyle pour former l'intermédiaire **IV**.
- Enfin, via la rotation de la liaison de **IV** à **V** la réaction de syn β-élimination pour obtenir le produit final **VI**.

Comme décrit dans la figure 3, la première étape de réaction est plus favorable en partant de l'aniline **B**. Les chemins réactionnels semblent suivre une évolution relativement similaire, sauf au passage de **I** à **II**. En effet, une déstabilisation énergétique formant une barrière d'activation est franchie pour le composé *para*. Le composé *ortho* subit quant à lui une stabilisation thermodynamique favorable au bon déroulement de la réaction au moment de la perte de diazote. Ceci peut être expliqué par une interaction stabilisante entre un des atomes d'oxygène du groupement nitro en *ortho* et le palladium.

Cette hypothèse est confirmée par les calculs NBO (Natural Bond Orbital) :  $\Delta E_{\text{stab}}(\text{ortho}) = 92,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ;  $\Delta E_{\text{stab}}(\text{para}) = 0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). De plus, il semble y avoir coexistence d'une plus forte stabilisation due aux interactions entre deux des atomes d'oxygène du méthanesulfonate pour le composé *ortho* ( $\Delta E_{\text{stab}}(\text{ortho}) = 131,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ;  $\Delta E_{\text{stab}}(\text{para}) = 79,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Tous ces facteurs peuvent expliquer la différence énergétique observée lors de la perte de diazote.

Chacune des trois étapes de réaction est caractérisée par le passage par des états de transition respectivement nommés **TS1** (formation du complexe de palladium), **TS2** (insertion du palladium) et **TS3** (syn  $\beta$ -élimination). Les états de transition ont été identifiés et leurs paramètres géométriques principaux sont représentés dans la figure 4.

**TS1** correspond à la formation du complexe de palladium avec le sel de diazonium qui aboutit à la formation de **I**, suivi par la perte de diazote permettant la formation de l'intermédiaire **II**. Ce dernier peut se coordonner sur la double liaison de l'acrylate de méthyle pour donner **III**. Le couplage carbone-carbone se produit ensuite via **TS2** pour former **IV**. La formation de **V**, rotamère de **IV**, permet la réaction de syn  $\beta$ -élimination via **TS3** en plaçant le palladium et un des atomes d'hydrogène dans la bonne conformation. On forme donc le produit final **IV** ainsi que l'adduit  $\text{MeSO}_3\text{Pd-H}$ . Après élimination de  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , le  $\text{Pd}^0$  est régénéré et un nouveau double cycle catalytique peut recommencer.

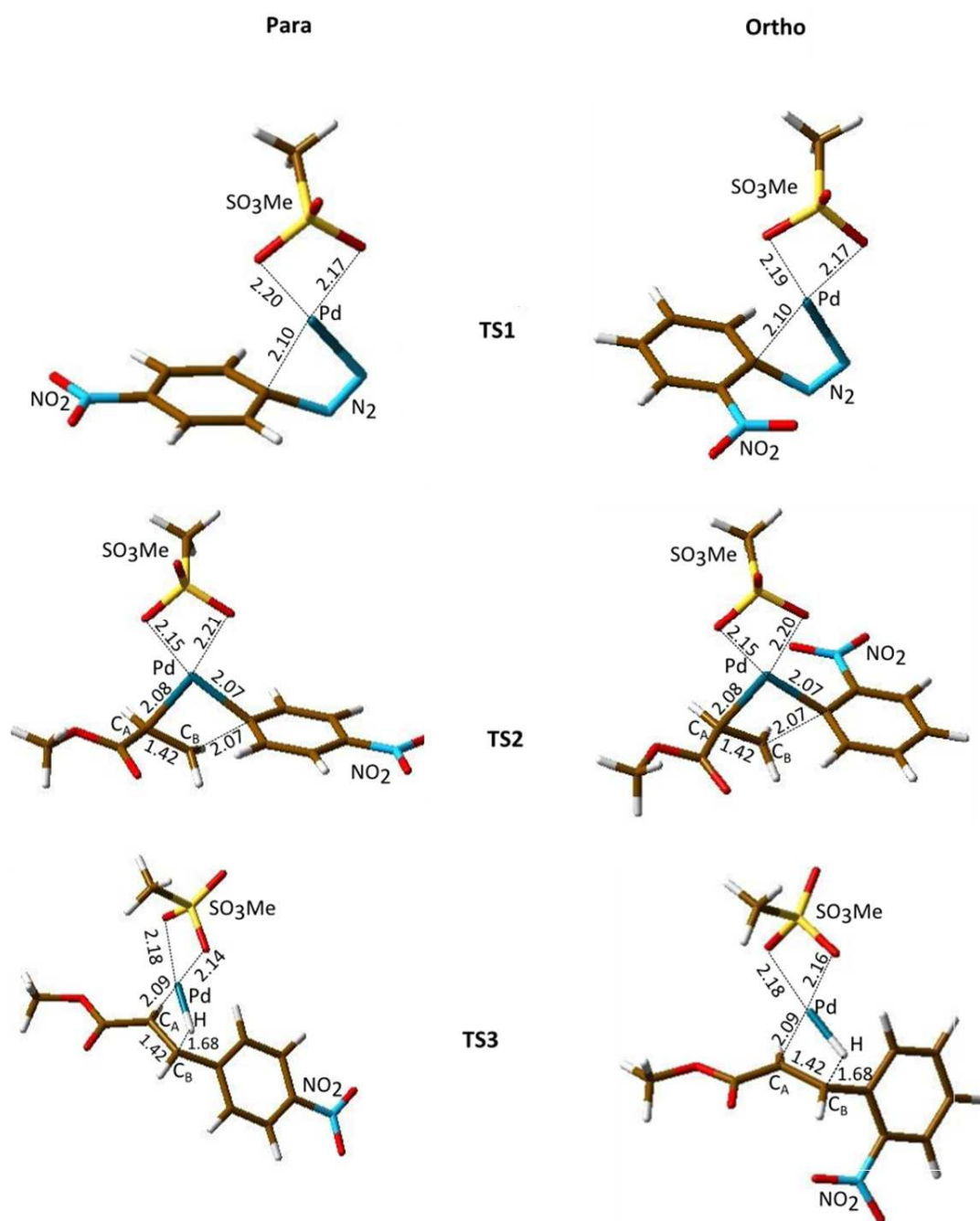


Figure 4 : Géométrie des états de transition.

On observe via la géométrie de **TS1** que dans les deux cas, on a un état de transition tardif car les noyaux d'azote et de palladium sont encore en interaction avec le cycle aromatique (distance C-N(*ortho*)= 1,63 Å ; C-N(*para*)= 1,63 Å; distance C-Pd(*ortho*)= 2,10 Å ; C-Pd(*para*)= 2,10 Å) la distance Pd-C étant légèrement supérieure à une liaison palladium-carbone classique (~ 1,95 Å).

L'état de transition **TS2** peut se voir comme un état à 4 centres incluant l'atome de palladium, les deux carbones de la double liaison de l'acrylate de méthyle (C<sub>A</sub> et C<sub>B</sub>) et un des carbones du cycle aromatique C<sub>Ar</sub>. La distance entre ces quatre centres (Pd-C<sub>Ar</sub>, C<sub>Ar</sub>-C<sub>B</sub>, C<sub>B</sub>-C<sub>A</sub> et C<sub>A</sub>-Pd) est identique quel que soit le composé *ortho* ou *para*.

Pour **TS3** on observe la formation du composé MeSO<sub>3</sub>PdH qui vient de la migration d'un des atomes d'hydrogène de C<sub>B</sub> vers le palladium. Les géométries sont aussi assez similaires pour les deux isomères *ortho* et *para*.

Pour les deux dernières étapes de réactions (**III** → **IV** et **IV** → **VI**) les barrières d'activation sont légèrement plus faibles avec l'isomère *para*-substitué. La différence de rendement entre les isomères de même nature ne peut donc vraisemblablement pas être expliquée par ces deux étapes. En conséquence, nous avons déduit que l'étape clé de la réaction pour expliquer cette différence est la formation de l'intermédiaire **II**. Ceci est également confirmé par le fait que les produits de dégradation majoritaires sont formés durant cette étape de réaction. En effet, le nitrobenzène et les nitroanisoles (Figure 5 **a<sub>22</sub>**, **a<sub>23</sub>** et **a<sub>24</sub>**) sont les produits de décomposition que nous avons identifiés. Il y a donc vraisemblablement compétition entre trois voies de réactions à partir de l'intermédiaire **I**, la voie souhaitée et deux voies de dégradation. Afin de vérifier cette hypothèse et de comprendre la nature de cette compétition, une étude théorique a été réalisée mettant en simulation les chemins réactionnels menant aux composés de dégradation (Figure 5).

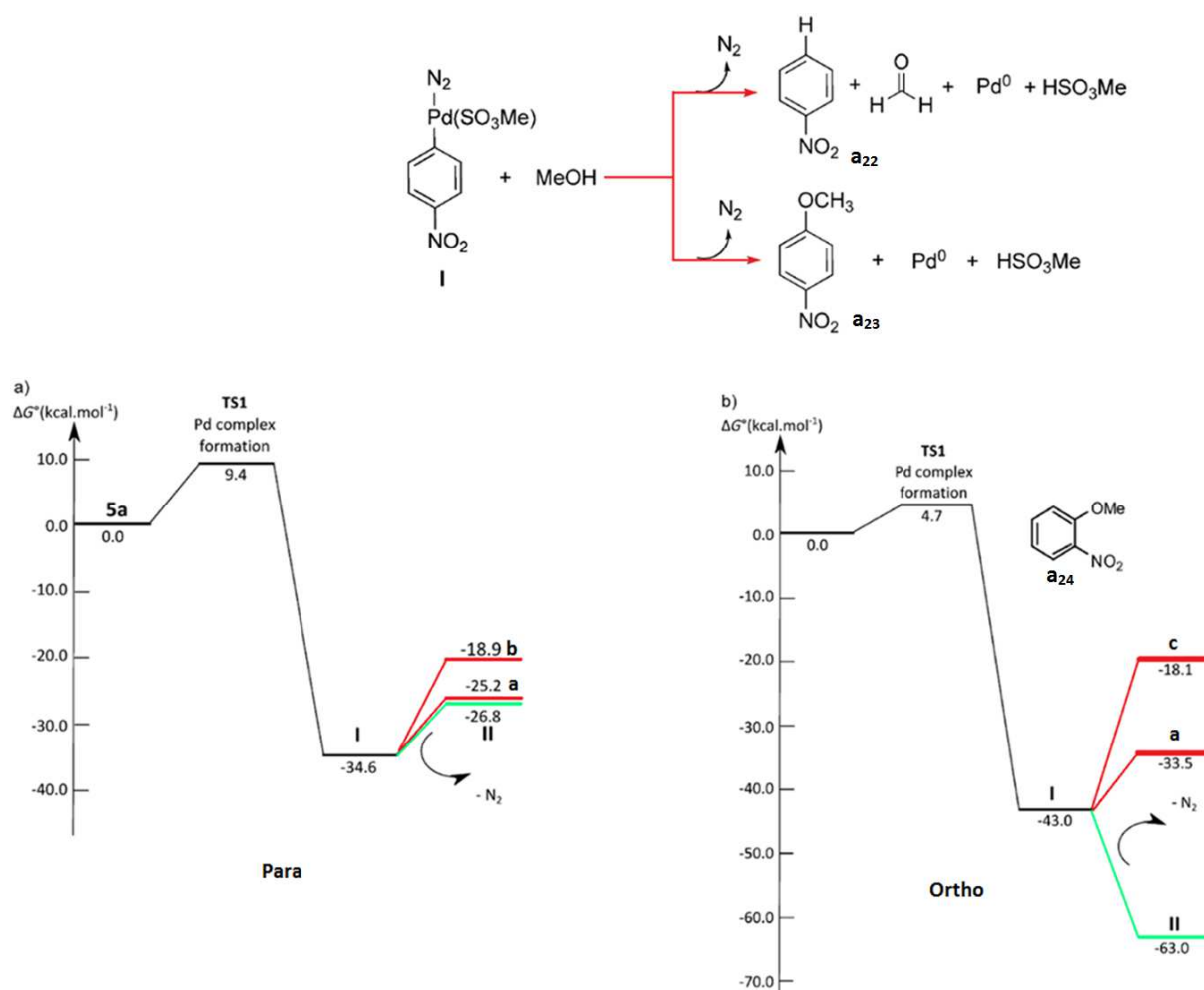


Figure 5 : Voies de dégradation et comparaison des niveaux énergétiques des chemins réactionnels menant aux produits de dégradation (rouge) et à l'intermédiaire souhaité II (vert).

En regardant les niveaux énergétiques, on peut s'apercevoir que pour l'isomère *ortho*, la formation de l'intermédiaire II représente clairement une force motrice. La stabilisation énergétique observée lors de la réaction souhaitée ne semble pas autoriser la formation des produits de dégradation. En revanche, lorsqu'on s'intéresse à l'isomère *para*, on observe clairement une compétition entre la formation de l'intermédiaire II et les réactions de dégradation. La formation du produit **a**<sub>22</sub> et de II sont même presque isoénergétiques. La formation de **a**<sub>23</sub> est également très proche énergétiquement. Ces calculs confirment les résultats expérimentaux et expliquent la différence de rendement entre les isomères en fonction de leur position sur le cycle aromatique.

Le passage de I à II (perte de diazote) est l'étape faisant apparaître la plus grande différence en terme de stabilisation des intermédiaires. Toutefois, nous observons expérimentalement

la formation de produit de dégradation **a<sub>22</sub>** (nitrobenzène) lors de la réaction avec le composé *ortho*. Au regard de la différence énergétique (plus de 30 kcal.mol<sup>-1</sup>) il est peu probable que cette étape de la réaction soit responsable de la formation de ce produit. Nous avons toutefois remarqué que les produits de décomposition **a<sub>22</sub>**, **a<sub>23</sub>** et **a<sub>24</sub>** peuvent également être obtenus à partir de l'intermédiaire **II** (Figure 6). Afin d'être sûr de la légitimité de nos conclusions, nous avons effectué une nouvelle série de calculs pour vérifier si les produits secondaires étaient bien issus de l'étape **II** -> **III**.

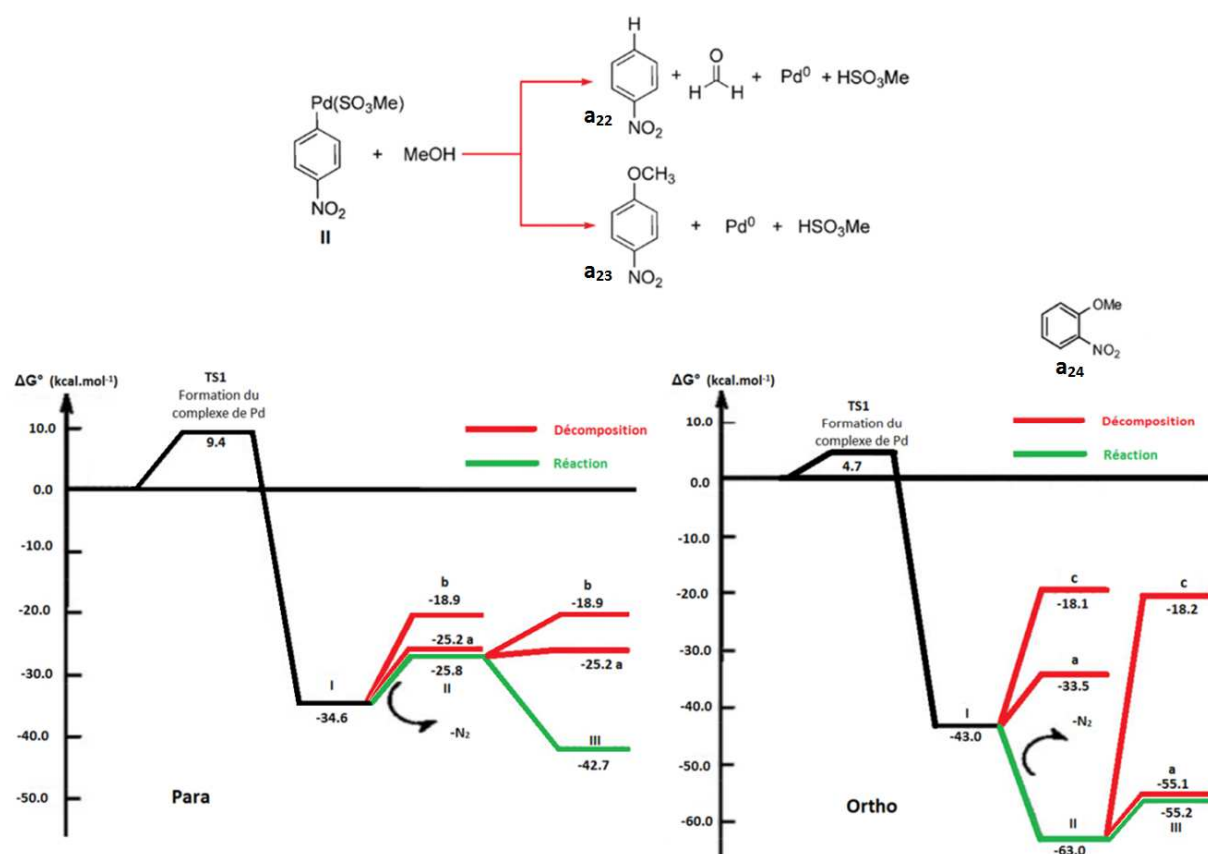


Figure 6 : Réaction de décomposition à partir de l'intermédiaire **II**

En observant les chemins réactionnels sur la figure 6, on peut s'apercevoir que le passage de **II** à **III** apporte une grande stabilisation pour l'isomère *para*. La différence d'énergie étant conséquente on peut en déduire que la majeure partie des produits de dégradations sont formés durant la transformation de **I** à **II**.

En revanche, On peut voir dans le cas de l'isomère *ortho* que le passage de **II** à **III** est presque isoénergétiques au chemin réactionnel menant au produit de dégradation **a** (nitrobenzène).

Ceci permet d'expliquer la formation d'une faible quantité de produit de dégradation lors de la réaction de l'isomère *ortho*.

En somme, les faibles rendements obtenus expérimentalement concernant les isomères *para* concordent avec les données obtenues par le calcul. L'étape clé semble ici être la perte de diazote lors de laquelle la majorité des produits de dégradations se forment. Pour éviter cette dégradation, nous avons expérimentalement utilisé des stabilisants des intermédiaires cationiques.

### **I.5.2 Effet du stabilisant**

Nous avons amélioré le rendement de la réaction en utilisant divers stabilisants [I.4.4]. Le manque d'efficacité de la réaction est vraisemblablement dû à la dégradation des intermédiaires au cours de la perte de diazote. L'élément à stabiliser au cours du chemin réactionnel devait donc être l'intermédiaire cationique I. Nous avons donc procédé à un Criblage de divers stabilisants connu pour être de bons pièges à cations ou des stabilisateurs de métaux (tableau 5). Le meilleur stabilisant s'est avéré être l'anisole, qui a la capacité de cumuler ces deux propriétés. Pour comprendre en quoi l'anisole permet une stabilisation aussi efficace des intermédiaires clés, nous avons procédé via une étude théorique à la comparaison entre les chemins réactionnels empruntés avec et sans anisole pour l'aminobenzoate de méthyle (composé utilisé pour l'étude des stabilisants, Figure 7).



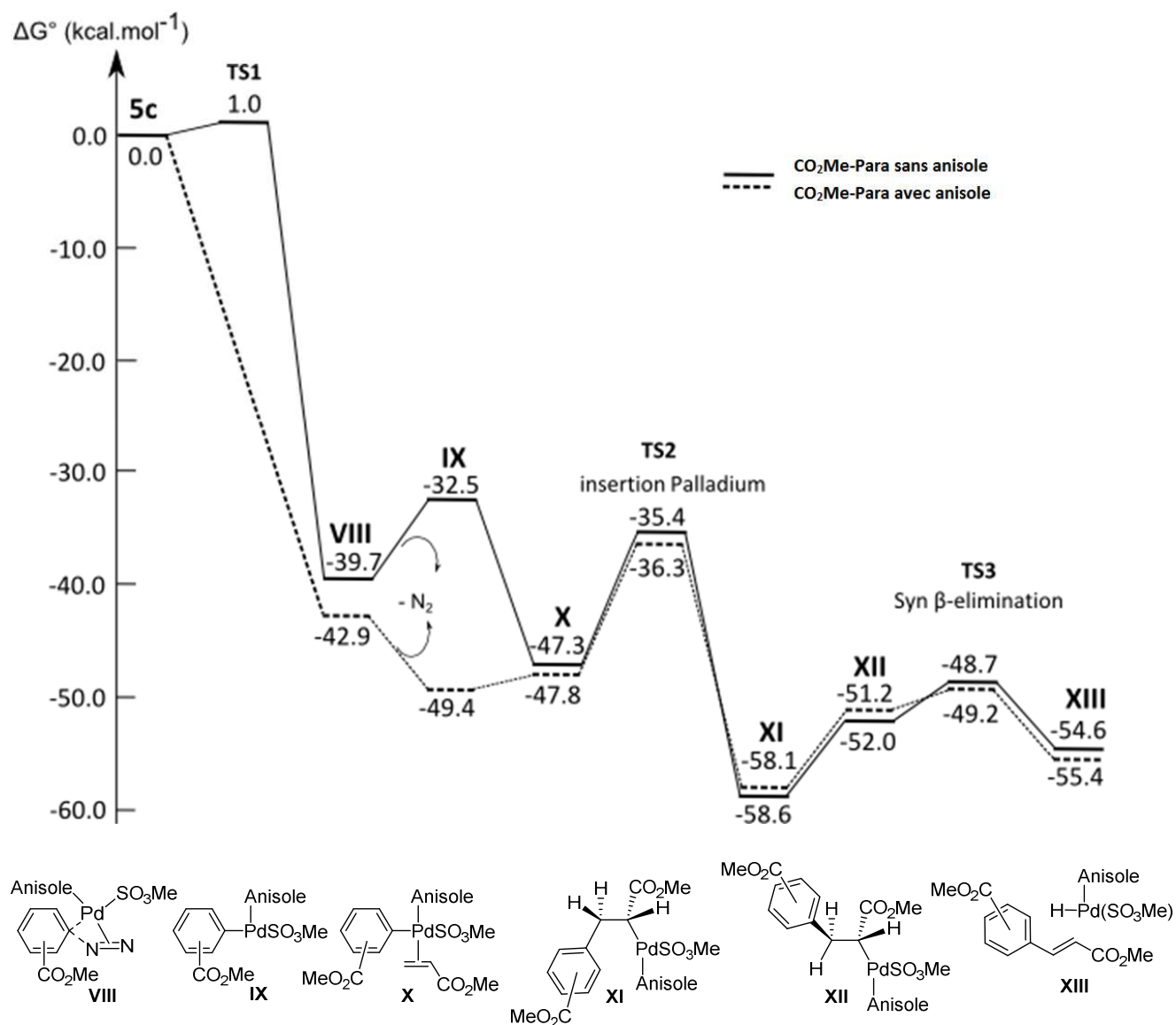


Figure 7 : Chemins réactionnels pour la p-CO<sub>2</sub>Me aniline avec et sans anisole.

Comme nous pouvons le voir, les profils énergétiques des chemins réactionnels avec et sans anisole sont relativement similaires. La principale influence de l'anisole est de stabiliser de manière considérable l'intermédiaire IX. La formation de IX correspond en effet à la perte de diazote, cette même étape qui pose problème et donne lieu à des produits de dégradation. On observe donc bien ici une action stabilisante de l'anisole au cours du chemin réactionnel. L'effet de l'anisole peut être compris via l'observation des états de transitions (Figure 8).

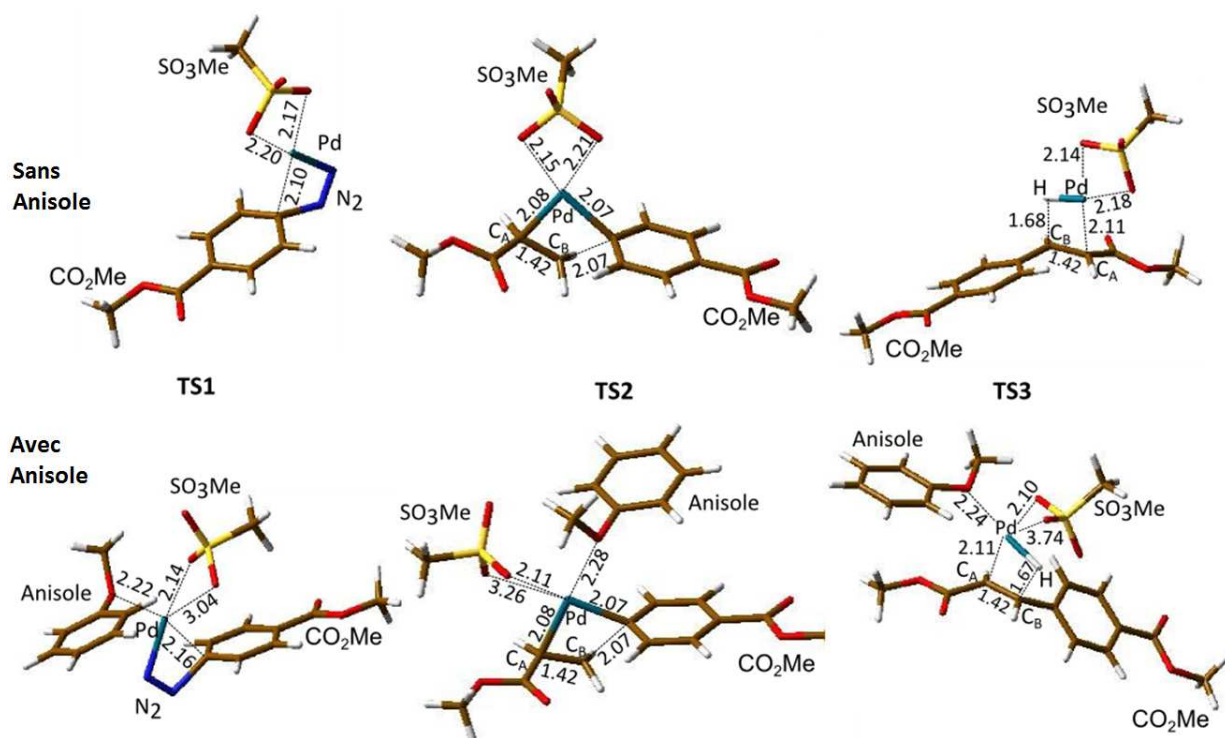


Figure 8 : Représentation de la géométrie des états de transition.

On peut observer que l'effet de stabilisation se fait via l'action de l'atome d'oxygène porté par l'anisole. Celui-ci vient en effet se placer proche de l'atome de palladium (distance Pd-O<sub>Anisole</sub>(**TS1**)= 2,22 Å ; Pd-O<sub>Anisole</sub>(**TS2**)= 2,28 Å; distance Pd-O<sub>Anisole</sub>(**TS3**)= 2,24 Å). Le bénéfice apporté par l'anisole a été confirmé par analyse NBO (Natural Bond Orbital). On peut en effet observer une interaction stabilisante ( $\Delta E_{\text{stab}} \sim 47,3$  kcal/mol) entre l'oxygène du groupe méthoxy de l'anisole et l'atome de palladium.

Cette étude théorique nous a donné une connaissance plus approfondie du mécanisme mis en jeu. Nous avons pu mettre à jour les étapes clés de la réaction, comprendre la formation des produits de dégradation et l'effet stabilisant de l'anisole sur les intermédiaires réactionnels.

## I.6 Conclusion.

Notre objectif initial était de développer une nouvelle méthodologie pour la réaction de couplage de Heck-Matsuda utilisant un sel de diazonium généré *in-situ* en quantité sub-stœchiométrique. Ce nouveau protocole peut être qualifié de plus éco-compatible car il a pour avantage de se réaliser en condition douce à température ambiante, sans base et sans ligand. De plus, elle ne génère comme sous-produits que du *tert*-butanol, de l'eau et du diazote, des composés à faible impact sur l'environnement. Enfin, Cette réaction présente l'avantage d'effectuer en one-pot une succession de réactions et donc de s'affranchir des étapes de purification. Le sel de diazonium, potentiellement instable, n'est pas isolé et est présent dans le milieu réactionnel en quantité sub-stœchiométrique. L'utilité d'une telle méthodologie a été démontrée avec l'exemple de la réaction de DHRC pour la synthèse des quinolones. La collaboration avec l'équipe de Jean-Marc Sotiropoulos nous a permis de comprendre plus en profondeur le mécanisme et les points clés de cette réaction. Nous avons ainsi pu voir quelle était l'influence d'une substitution *ortho* ou *para* d'un groupe coordinant sur l'aniline de départ ainsi que le rôle joué par l'anisole en tant que stabilisant. Nous en avons conclu que l'étape déterminante de la réaction correspond à l'addition oxydante au cours de laquelle le complexe de palladium peut être stabilisé par une fonction chimique coordinante ou un stabilisant.

Malgré ses avantages, cette méthodologie peut être améliorée. En effet, seul les anilines pauvres en électron sont viables pour ces conditions opératoires, de plus il faudrait étendre la réaction à d'autres oléfines qui ne soient pas des acrylates. Une adaptation de la réaction en catalyse hétérogène représenterait aussi un net progrès. Une version asymétrique de cette réaction fait aussi partie intégrante du projet mais les résultats obtenus à ce jour ne représentent pas une amélioration significative. Toutefois les recherches sont toujours en cours et des résultats encourageants ont déjà été obtenus.

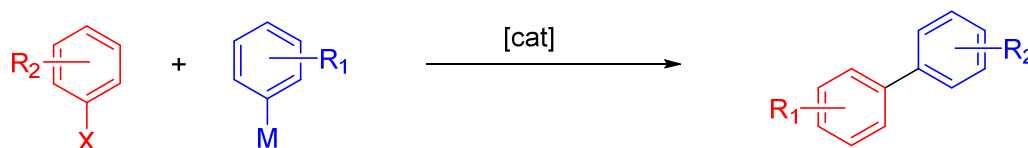


## Chapitre II : Développement de catalyseurs hétérogènes pour l'arylation C-H.

### II.1 Arylation C-H d'hétérocycles et sels de diazonium.

#### II.1.1 Procédés de couplage entre composés aromatiques.

Il existe de nombreuses techniques pour effectuer des couplages carbone-carbone entre cycles aromatiques.<sup>53</sup> Les techniques les plus courantes consistent à utiliser un métal de transition pour effectuer un couplage entre deux aryles fonctionnalisés. La plupart du temps, c'est le palladium qui est utilisé comme catalyseur, mais il existe aussi des variantes utilisant des catalyseurs au ruthénium<sup>54</sup>, au fer<sup>55</sup> et au cuivre<sup>56</sup>. Pour plus de simplicité nous prenons l'exemple d'un couplage entre deux aryles mais les composés engagés peuvent aussi être des hétéro-aryles<sup>57</sup> (Schéma 38).



X = halogène, iode hypervalent, carboxyle, tosylate, diazonium, etc.  
M = acide boronique, stannane, magnésien, zincique, etc.

**Schéma 38 : Procédé classique de couplage entre deux aromatiques.**

Cette méthode permet des couplages efficaces pour de nombreux composés aromatiques, que ce soit entre aryles ou avec des hétéro-aryles. Toutefois, elle nécessite la pré-fonctionnalisation des deux partenaires avec des fonctions chimiques comportant parfois des métaux ou des groupements de masse moléculaire élevées. Ceci peut être

<sup>53</sup> D. Alberico, M.E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174-238.

<sup>54</sup> B. Li, P.H. Dixneuf, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5744-5767.

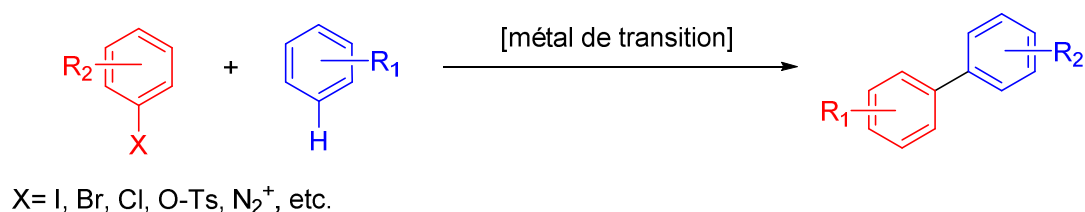
<sup>55</sup> C.L. Sun, B.J. Li, Z.J. Shi, *Chem. Rev.* **2010**, 111, 1293-1314.

<sup>56</sup> O. Daugulis, H.Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1074-1086.

<sup>57</sup> (a) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, Wiley Interscience, New York, vol. 1. (b) D.A. Meijere, F. Diederich, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* **2004**, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim. (c) I.J.S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1036-1045. (d) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10269-10310. (e) J.A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 540-548. (f) G.P. Chiusoli, M. Catellani, M. Costa, E. Motti, N. Della Ca, G. Maestri, *Coordination Chem. Rev.* **2010**, 254, 456-469.

problématique quand on cherche à produire des procédés durables en terme d'économie d'atome et quand on souhaite diminuer l'utilisation et la production de composés toxiques.

Une autre méthode consiste à ne fonctionnaliser qu'un seul des deux partenaire et à effectuer le couplage sur une des liaisons C-H de l'autre réactif (Schéma 39).<sup>58</sup>



**Schéma 39 : Couplage avec fonctionnalisation de l'un des aromatiques.**

Ici, la liaison C-H est considérée comme une fonction chimique réactive. Or les liaisons C(sp<sup>2</sup>)-H des cycles aromatiques sont particulièrement stables. On doit alors recourir à un procédé d'activation C-H. Cette activation fait intervenir le métal de transition et parfois les substituants du cycle aromatique. Lorsqu'une réaction d'arylation est couplée à un procédé de C-H activation, on parle alors de d'arylation C(sp<sup>2</sup>)-H.<sup>59</sup> Malgré une nette amélioration, les problèmes de toxicité (notamment des composés halogénés) et d'économie d'atome (groupes partants volumineux tels que des tosylates) demeurent. De plus, un problème de régio-sélectivité vient se poser car les cycles aromatiques présentent souvent plusieurs liaisons C-H disponibles. Des solutions ont été trouvées en jouant sur les substituants,<sup>60</sup> la nature du cycle<sup>61</sup> (ou hétérocycle),<sup>62</sup> ou en utilisant des ligands complexes.<sup>63</sup>

Une troisième méthode peut paraître plus attractive, car elle ne nécessite aucune pré-fonctionnalisation. Elle permet ainsi de s'affranchir des problèmes dus à la toxicité de certains substituants. Il s'agit en effet de coupler deux composés aromatiques via deux liaisons C-H pour donner le bi-aryle correspondant (Schéma 40).

<sup>58</sup> L. Ackermann, R. Vicente, A.R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792-9826.

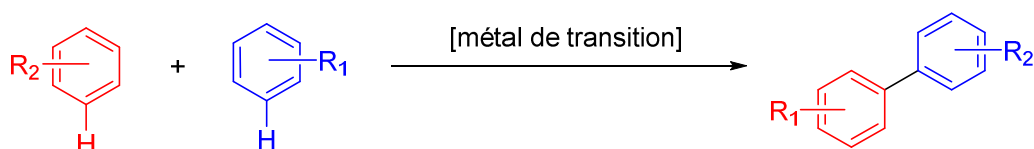
<sup>59</sup> (a) J.P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651. (b) F. Shibahara, T. Murai, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 624-636.

<sup>60</sup> P. Guo, J.M. Joo, S. Rakshit, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16338-16341.

<sup>61</sup> L. Yan, D. Zhao, J. Lan, Y. Cheng, Q. Guo, X. Li, N. Wu, J. You, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7966-7977.

<sup>62</sup> S.D. Yang, C.L. Sun, Z.F., B.J. Li, Y.Z. Li, Z.J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8, 1473-1476.

<sup>63</sup> S.Y. Tang, Q.X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13866-13876.



**Schéma 40 : Couplage direct entre deux aryles.**

Cette approche est très peu favorable sur le plan thermodynamique car elle fait intervenir deux liaisons  $C(sp^2)-H$  très stables. Ces procédés demandent une forte activation des liaisons C-H et sont donc limités en terme de substrats. Ils nécessitent aussi la présence d'oxydants en tant que partenaire de réaction pour permettre l'addition du métal et la régénération du catalyseur sous forme active. De plus, la grande barrière d'activation à franchir nécessite des températures élevées. Fagnou et al ont notamment relevé ce défi.<sup>64</sup> Malgré tout, à ce jour très peu de substrats peuvent subir ce type de transformation et le spectre de molécules disponibles via ce procédé reste donc limité.

Comme nous pouvons le voir, de nombreux procédés sont efficaces pour les réactions d'arylation  $C(sp^2)-H$  impliquant des aryles et hétéroarènes. Toutefois ces couplages organométalliques ne sont pas sans limitations. En effet, les procédés les plus efficaces nécessitent souvent des réactifs toxiques (halogénés, stannylés etc...) et sont peu intéressants d'un point de vue économie d'atome (groupes partants volumineux). De plus, les liaisons C-H présentes dans un (hétéro)cycle aromatique sont souvent très stables et donc peu réactives. Cela oblige à travailler à des températures élevées ou à utiliser des ligands complexes. Dans ce contexte, l'utilisation de radicaux arènes pour la C-H arylation s'est révélée être une alternative intéressante aux couplages organométalliques. Bien que cette approche soit connue depuis longtemps, la chimie des radicaux aryles pour son utilisation de manière sûre et efficace en C-H arylation a pris un temps de maturation relativement long.

<sup>64</sup> (a) D.R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12072-12073. (b) D.R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, 316, 1172-1175.

## II.1.2 Les sources de radicaux Aryle.

Afin de procéder à l'arylation C-H radicalaire d'hétérocycles, il faut pouvoir générer des radicaux aryles qui seront mis en présence d'un hétérocycle. Il faut procéder par rupture homolytique d'une liaison carbone hétéroatome grâce au transfert monoélectronique soit d'un réducteur, soit d'un oxydant (Schéma 41).<sup>65</sup>

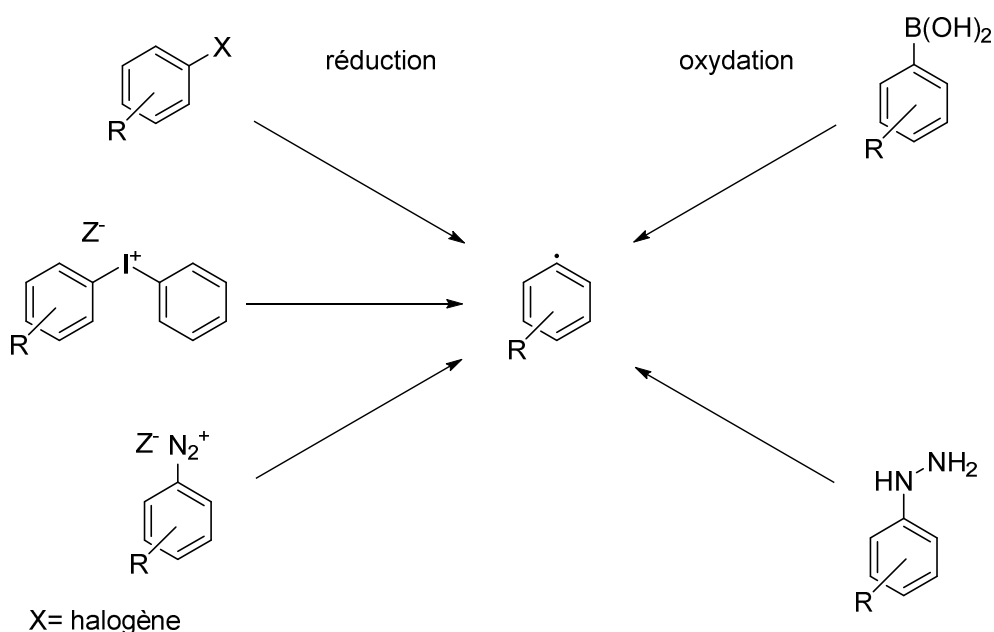


Schéma 41 : Sources utilisées pour la génération de radicaux aryles pour la C-H arylation d'hétéroarènes.

Comme nous pouvons le voir sur le Schéma 41, les deux procédés font intervenir des sources et des conditions réactionnelles différentes :

-Les arylhydrazines réagissent avec l'oxyde d'argent pour générer l'hydrazène qui se décompose spontanément en libérant du diazote (Schéma 42).<sup>66</sup>

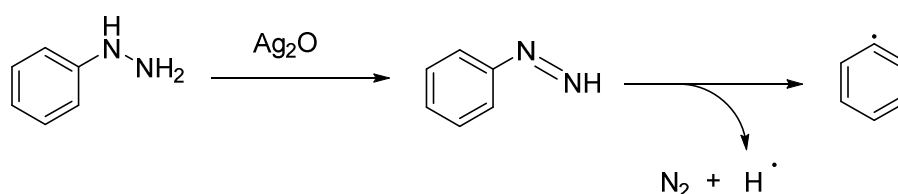


Schéma 42 : Utilisation d'hydrazine pour générer des radicaux arènes.

Les hydrazines protonées génèrent quant à elles des radicaux aryles grâce des sels de manganèse.<sup>67</sup>

<sup>65</sup> H. Bonin, M. Sauthier, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, DOI: 10.1002/adsc.201300865.

<sup>66</sup> R.L. Hardie, R.H. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2512-2518.



- Les acides boroniques peuvent être utilisés pour la C-H arylation d'hétéroarènes. Ils génèrent des radicaux aryles par oxydation avec des sels de manganèse<sup>68</sup> ou les couples  $K_2S_2O_8/AgNO_3$ <sup>69</sup>,  $K_2S_2O_8/FeS$ <sup>70</sup> ou  $K_2S_2O_8/Fe(acac)_2$ .<sup>71</sup>
- Les aryles iodoniums, généralement utilisés pour des couplages organométalliques classiques,<sup>72</sup> peuvent aussi être utilisés comme source de radicaux. En catalyse métallique, les principaux exemples à ce jour utilisent le catalyseur au ruthénium  $[Ru(bpy)_3Cl_2]$  et une source lumineuse pour générer un transfert monoélectronique réducteur menant au radical aryle (Schéma 43).

**Schéma 43 : Générer des radicaux aryles a partir d'iodoniums.**

- Les halogénures d'aryles peuvent générer des radicaux par irradiation visible,<sup>75</sup> réduction électrochimique<sup>76</sup> ou par activation par des dérivés organiques tels que *t*-BuOK<sup>77</sup> ou des

dérivés du silicium.<sup>78</sup> Des applications de C-H arylations radicalaires utilisant des halogénures via une catalyse à l'or<sup>79</sup>, au nickel<sup>80</sup> ou au cobalt<sup>81</sup> ont été décrites.

La plupart des conditions d'arylations C-H radicalaires décrites jusqu'à présent oblige à travailler à de fortes températures ou à utiliser de forts excès de réactifs ou d'additifs. Nous souhaitons développer de nouvelles méthodologies fonctionnant à température ambiante en utilisant comme source de radicaux aryles des sels de diazonium.

### II.1.3 Les aryles diazonium, source de radicaux pour la C-H arylation.

Les sels d'aryles diazonium sont connus pour être de bons précurseurs de radicaux aryles,<sup>82</sup> un mécanisme de dédiazoniation permet la rupture homolytique de la liaison C-N. Cette propriété est due à la forte capacité nucléofuge du diazote. Le fort potentiel rédox des sels de diazonium permet cette rupture avec l'intervention d'un agent réducteur pour le transfert monoélectronique (Schéma 44).

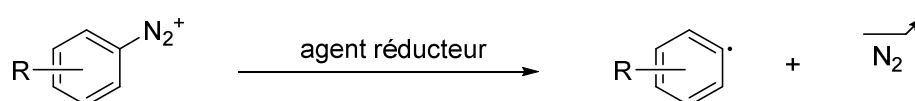


Schéma 44 : Génération de radicaux aryles via un diazonium.

Le transfert d'électrons s'effectue de manière générale en utilisant un métal de transition. Néanmoins, des études utilisant un transfert d'électrons photo-induits catalysé avec l'éosine Y ont été mises au point.<sup>83</sup> Cela permet de s'affranchir de l'utilisation de métaux de transition. Dans certains cas particuliers, le solvant de la réaction peut jouer le rôle de réducteur.<sup>84</sup> La présence de substituants électroattracteurs sur le cycle aromatique de l'aryle diazonium a tendance à augmenter le potentiel redox et à favoriser la rupture homolytique.

<sup>76</sup> Z. Chami, M. Gareil, J. Pinson, J.M. Savéant, A. Thiébault, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 586-595.

<sup>77</sup> M. Rueping, M. Leindecker, A. Das, T. Poisson, L. Bui, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10629-10631.

<sup>78</sup> D.P. Curran, A.I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13706-13707.

<sup>79</sup> M. Li, R. Hua, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1478-1481.

<sup>80</sup> O. Kobayashi, D. Uruguchi, T. Yamakawa, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2679-2682.

<sup>81</sup> Y.Y. Qian, K.L. Wong, M.W. Zhang, T.Y. Kwok, C.T. To, K.S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1571-1575.

<sup>82</sup> M.R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 820-833.

<sup>83</sup> P. Schroll, D.P. Hari, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2958-2961.

<sup>84</sup> C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765-792.

La nature du contre-ion du sel de diazonium dans ce processus de rupture homolytique de la liaison C-N n'a pas encore été étudiée. Comme la stabilité du sel dépend grandement du contre-ion utilisé, nous pensons que ce dernier n'agit pas ici en tant que simple spectateur.

Plusieurs réactions utilisent cette capacité qu'ont les sels de diazonium à générer des radicaux aryles. On peut entre autre nommer les réactions de Sandmeyer,<sup>85</sup> Pschorr,<sup>86</sup> Gomberg-Bachmann,<sup>87</sup> ainsi que l'arylation de Meerwein (Schéma 45).<sup>88</sup>

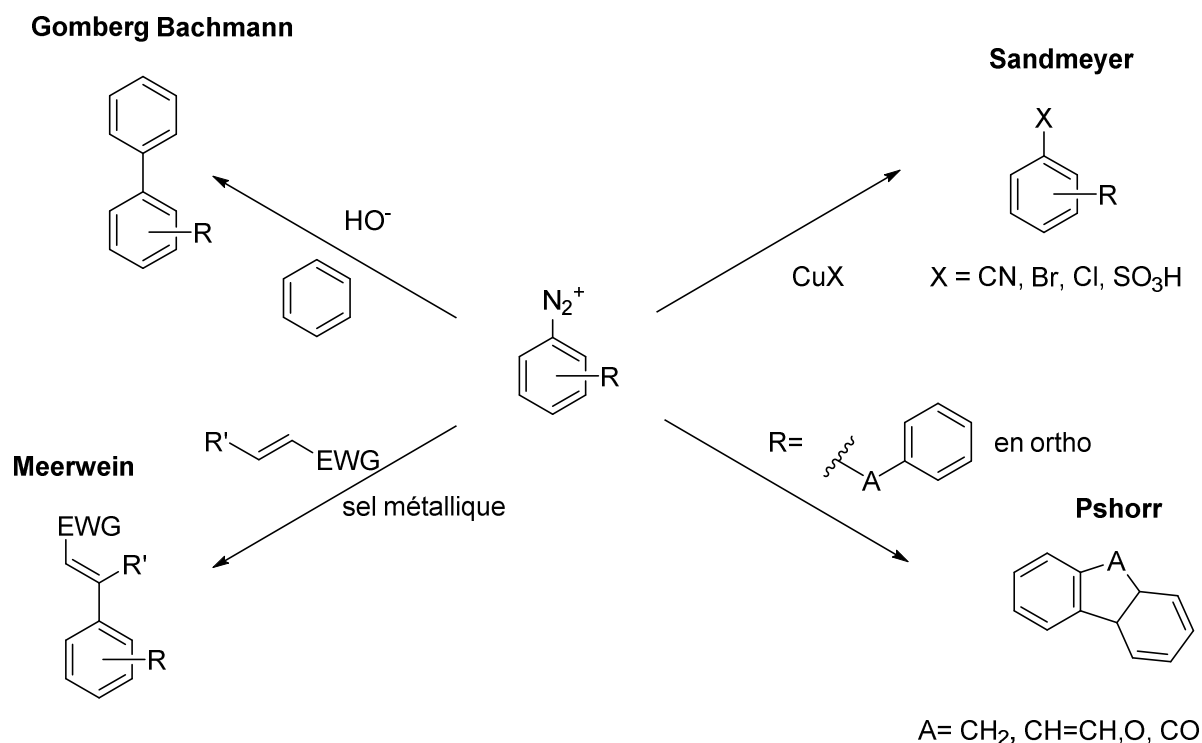


Schéma 45 : Réactions faisant appel aux radicaux issus de sels de diazoniums.

### II.1.4 L'arylation de Meerwein.

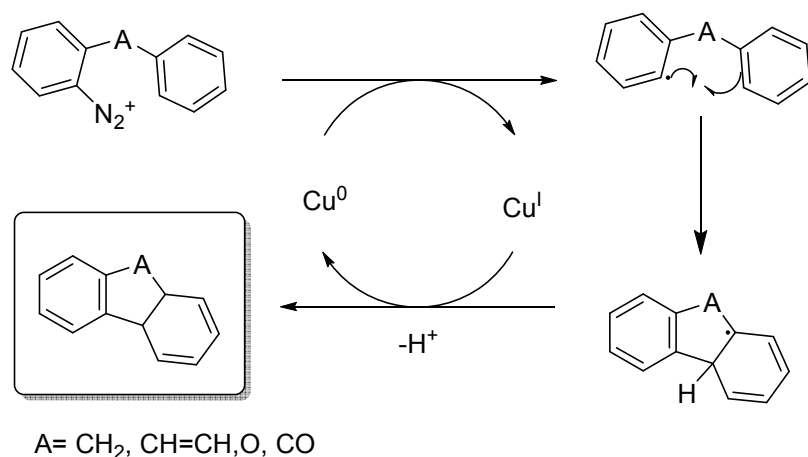
L'utilisation de radicaux aryles issus de sels de diazonium est connue depuis 1896 grâce aux travaux de Pschorr sur la cyclisation intramoléculaire pour la synthèse de phénanthrènes (Schéma 46).

<sup>85</sup> T. Sandmeyer, *Ber.* **1884**, 17, 3, 1633-1635.

<sup>86</sup> R. Pschorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 496-501.

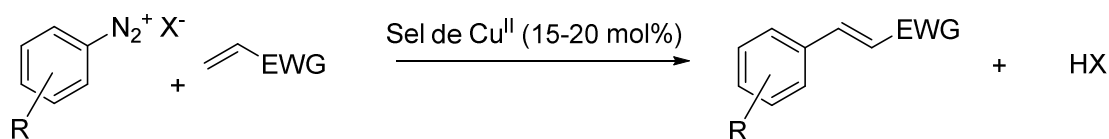
<sup>87</sup> M. Gomberg, W.E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 42, 10, 2339-2343.

<sup>88</sup> H. Meerwein, E. Buckner, K. von Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237-265.



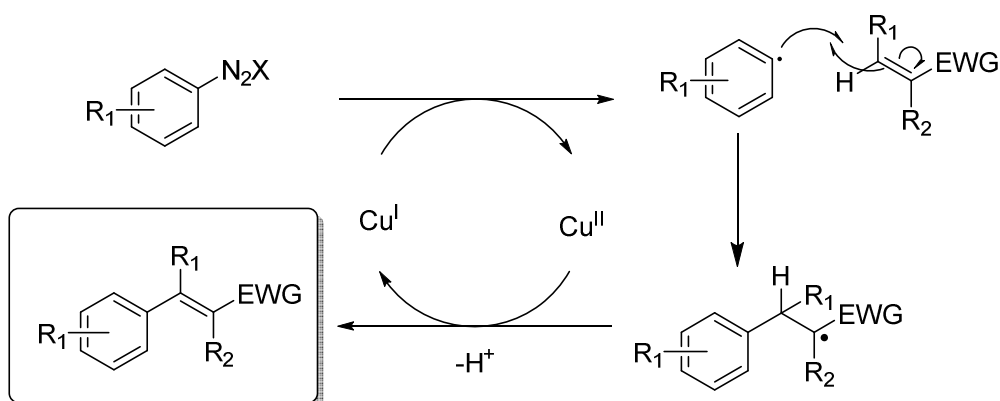
**Schéma 46 : Mécanisme de la cyclisation de Pschorr.**

Il a fallu attendre Les travaux de Meerwein en 1939 pour voir apparaître un premier procédé de couplage qui ne soit pas intramoléculaire. La procédure fait intervenir un sel d'aryle diazonium et des oléfines activées par un groupement électroattracteur, le tout catalysé par des sels de cuivre (Schéma 47).



**Schéma 47 : Réaction de Meerwein.**

Le mécanisme de cette réaction ne fut quant à lui étudié qu'en 1955 avec les travaux de Koshi.<sup>89</sup> Ce mécanisme est d'ailleurs toujours sujet à controverses (Schéma 48).



**Schéma 48 : Mécanisme supposé de l'arylation de Meerwein**

<sup>89</sup> J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5090-5274

Le sel de diazonium est ici réduit par le cuivre(I) pour former un radical aryle. Celui-ci s'additionne sur l'oléfine pour former un nouveau radical qui est oxydé par le cuivre(II) pour reformer la double liaison et ainsi conduire au produit final (Schéma 48). Cette réaction a l'avantage de se dérouler en phase aqueuse avec des sels de cuivre en quantité catalytique qui sont souvent peu onéreux.

Les rendements modestes (20-40%), les quantités assez élevées de catalyseur, (15-20%) et les nombreux sous-produits de réaction générés peuvent expliquer le faible nombre d'applications de ces réactions en synthèse. Toutefois, le regain d'intérêt pour les sels de diazonium a donné un nouveau souffle à cette réaction. C'est ainsi que Heinrich et ses collaborateurs ont développés de nouvelles procédures permettant d'élargir les horizons de l'arylation de Meerwein. Ces procédures utilisent des tétrafluoroborates de diazonium et des sels métalliques tels que  $\text{TiCl}_3$  ou  $\text{FeSO}_4$ , mais cette fois en quantité non catalytique (Schéma 49).<sup>90</sup>

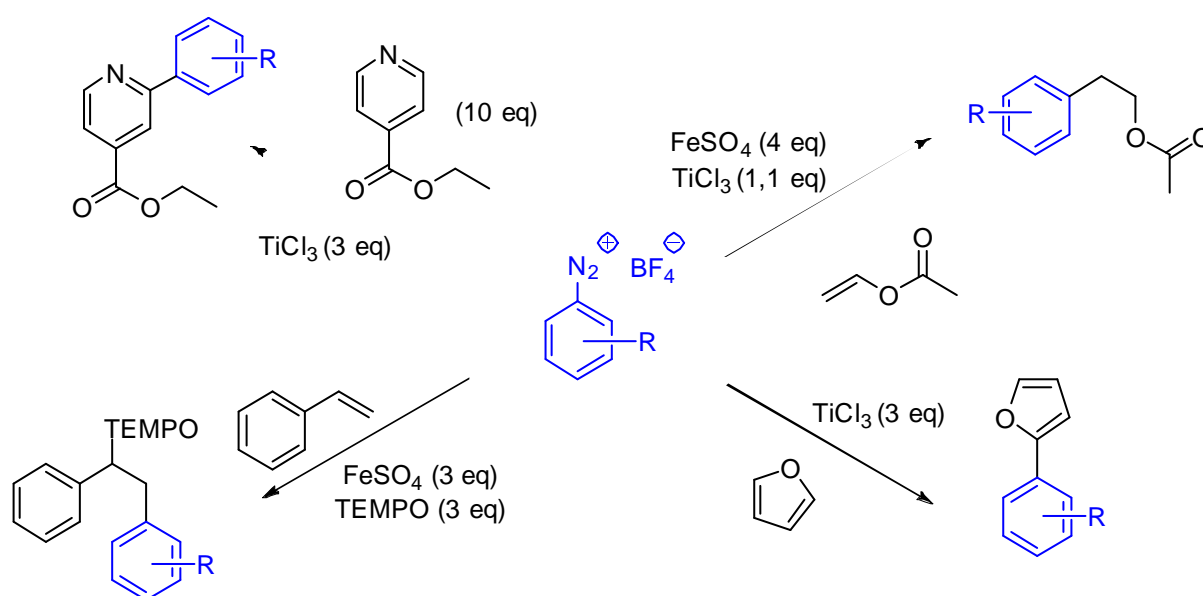


Schéma 49 : Couplages C-C utilisant la réaction de Meerwein développée par Heinrich et al.

<sup>90</sup> (a) M. R. Heinrich, A. Wetzel, M. Kirschstein, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3833-3835; (b) A. Wetzel, V. Ehrhardt, M. R. Heinrich, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9270-9273; (c) A. Wetzel, G. Pratsch, R. Kolb, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2547-2556; (d) M. R. Heinrich, O. Blank, D. Ullrich, M. Kirschstein, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9609-9616. (e) M. R. Heinrich, O. Blank, S. Wölfel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3323-3325; (f) S. B. Hçfling, A. L. Bartuschat, M. R. Heinrich, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9963-9966 (g) G. Pratsch, C. A. Anger, K. Ritter, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4104-4108.

Ces travaux ont initié un regain d'intérêt pour l'arylation de Meerwein car les méthodologies sont simples, faciles à mettre en œuvre, et offrent de bons rendements. Ainsi, ces procédés ont été appliqués à la synthèse multi-étape.<sup>91</sup> Toutefois, le fait d'utiliser des sels métalliques en excès est problématique car ce sont des ressources non renouvelables et des contaminants. De plus, bien que les tétrafluoroborates de diazonium soient plus stables que leurs analogues chlorés, ces procédures nécessitent de les isoler. Une préparation *in-situ* serait préférable pour plus de sécurité, mais aussi pour éviter une étape de purification. Un co-solvant, souvent le DMSO, est parfois nécessaire au bon déroulement de la réaction. Ceci est problématique car on perd l'avantage d'une réaction se déroulant uniquement en phase aqueuse.

L'influence du contre-ion du sel de diazonium n'a pour l'instant été étudiée que sommairement par l'équipe d'Obushak pour un exemple de furane fonctionnalisé en C2 (Schéma 50).<sup>92</sup>

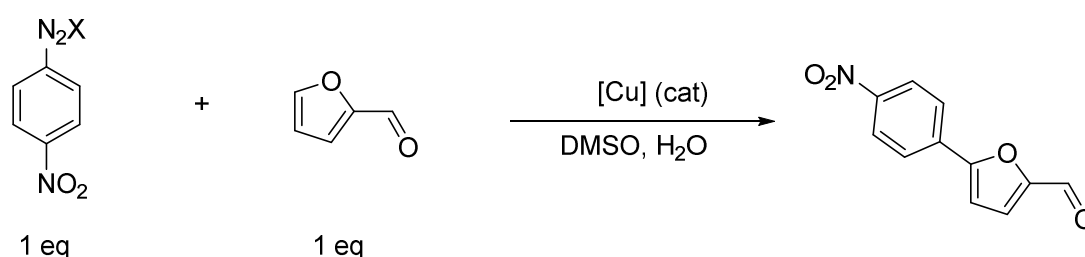


Schéma 50 : C-H arylation utilisée pour étudier l'influence du contre-ion.

Essai	Contre-ion X <sup>-</sup>	[Cu]	Rendement (%)
1	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	CuCl <sub>2</sub>	75-80
2	Cl <sup>-</sup>	CuCl <sub>2</sub>	50-60
3	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	CuCl <sub>2</sub>	0
4	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	0
5	Cl <sup>-</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	61-66

Tableau 8 : rendements obtenus en changeant le contre-ion du diazonium et la nature du catalyseur.

<sup>91</sup> M.K. Staples, R.L. Grange, J.A. Angus, J. Ziogas, N.P.H. Tan, M.K. Taylor, C.H. Schiesser, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 473-479.

<sup>92</sup> N.D. Obushak, A. Lesyuk, Y.I. Gorak, V.S. Matiichuk, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1375-1381.

Ces résultats tendent à montrer une forte influence du contre-ion sur la réaction, (Tableau 8 : N° 1 et 2, en comparaison avec les N° 3 et 4). De meilleurs résultats sont obtenus avec le tétrafluoroborate commercial qu'avec le chlorure généré *in-situ* (Tableau 8 : N° 1, en comparaison avec 2 et 3). Cette étude montre aussi une forte interconnexion entre la nature du contre-ion et celle du catalyseur (Tableau 8 : N° 1 et 2, en comparaison avec le N° 4 et 5). Une étude plus détaillée serait toutefois nécessaire pour rationaliser l'influence du contre-ion du sel de diazonium.

Des variantes photocatalysées de la réaction de Meerwein ont aussi été développées.<sup>93</sup> L'arylation C-H se fait par l'action conjointe d'un catalyseur et d'irradiation lumineuse (Schéma 51).

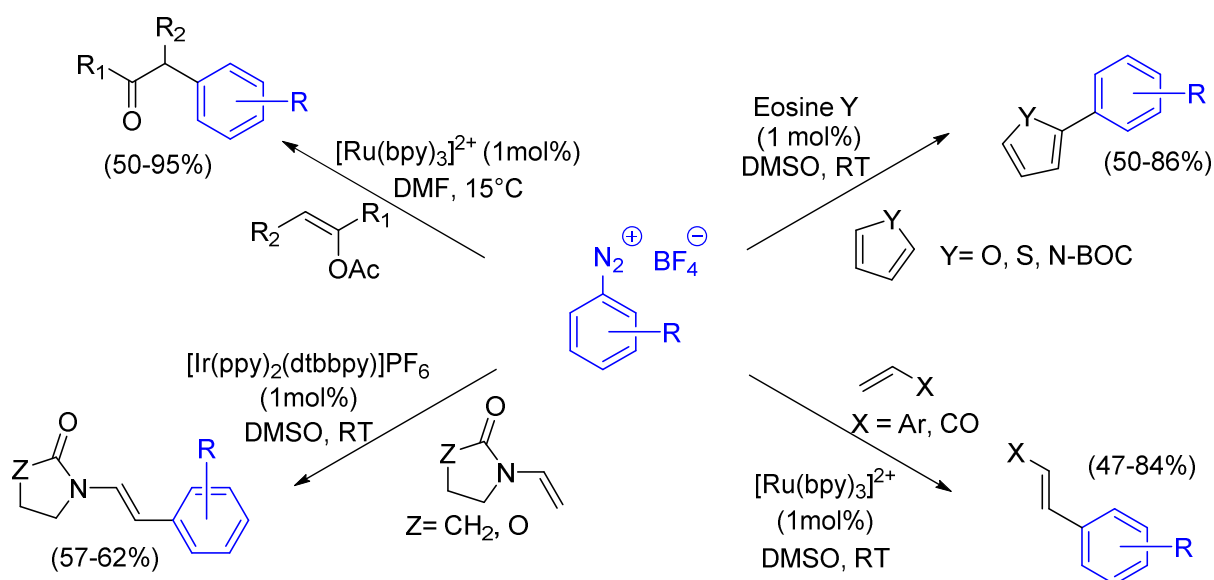


Schéma 51 : Arylations de Meerwein photocatalysées.

Les substrats obtenus sont variés et les rendements satisfaisants, les réactions se font en conditions douces avec de faibles charges en catalyseur. Le fait de combiner l'action d'un catalyseur métallique (dérivé du ruthénium ou de l'iridium) ou organique (éosine Y) avec une irradiation lumineuse permet le bon déroulement de ces réactions. En effet, l'irradiation permet au catalyseur de revenir sous sa forme active. Toutefois, l'utilisation de solvants organiques, notamment du DMSO, peut poser problème d'un point de vue environnemental.

<sup>93</sup> D. Prasad Hari, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4734-4743.

De plus, la catalyse homogène ne permet pas de récupérer ou réutiliser les catalyseurs métalliques utilisés qui sont très onéreux.

Ces travaux montrent un intérêt particulier pour de nouvelles applications de la réaction de Meerwein, des efforts sont produits pour obtenir des procédures plus éco-compatibles.<sup>94</sup> Des améliorations restent malgré tout à faire en termes de solvant et de récupération du catalyseur.

### II.1.5 Objectifs du projet.

Notre objectif est de développer un procédé de C(sp<sup>2</sup>)-H arylation directe de type Meerwein qui utilise notre méthodologie de diazotation *in-situ* développée pour la réaction de Heck-Matsuda (cf. Chapitre 1). Nous pensons que les conditions de cette diazotation peuvent permettre la C-H arylation d'espèces réfractaires à la réaction classique par couplage organométallique sans fonctionnalisation préalable. De plus cette réaction se déroule dans des conditions douces sans excès majeurs de réactifs ou d'additifs. D'autres molécules ne supportant pas les conditions du couplage classique peuvent également être envisagées pour ce projet. L'équipe avait notamment travaillé sur l'arylation de la benzoquinone et des naphthoquinones<sup>95</sup> dans le cadre d'un projet de chimie médicinale en collaboration avec Jean Dessolin.<sup>96</sup> Nous pensons que ce type de procédé peut être performant à la fois en chimie des hétérocycles, mais aussi pour des dérivés de la benzoquinone (Schéma 52).

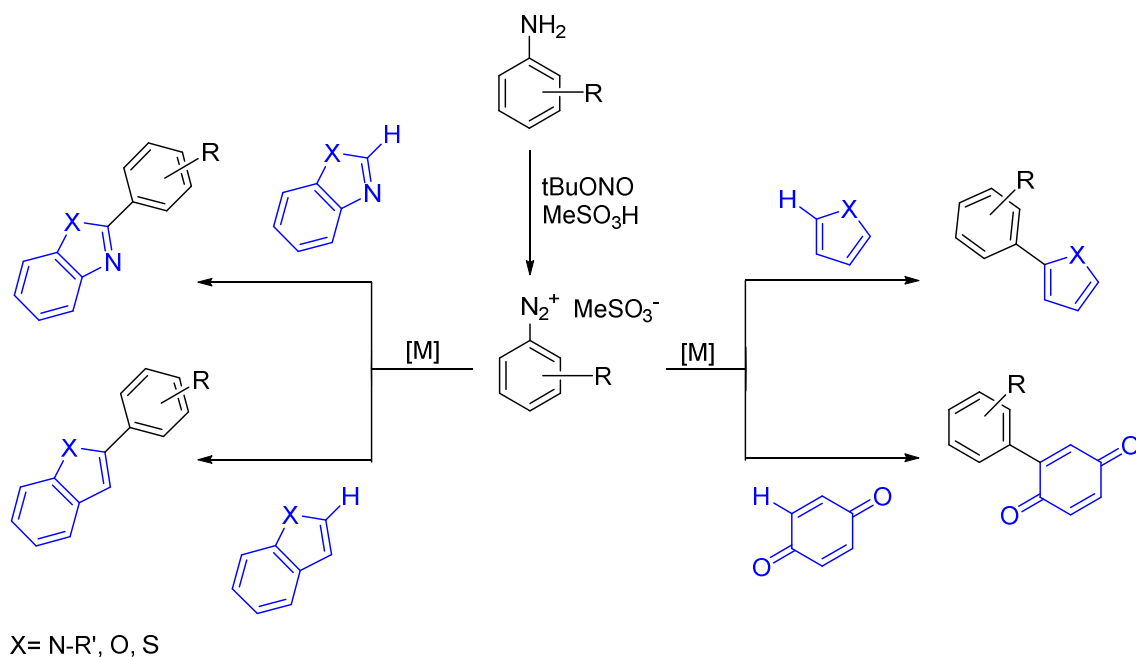
---

<sup>94</sup> M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820-833.

<sup>95</sup> G. Naturale, M. Lamblin, C. Commandeur, F.-X. Felpin, J. Dessolin, *J. Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5774-5788.

<sup>96</sup> M. Lamblin, G. Naturale, J. Dessolin, F.-X. Felpin, *Synlett* **2012**, 23, 1621-1624.





**Schéma 52 : Méthodologie de C-H arylation directe envisagée.**

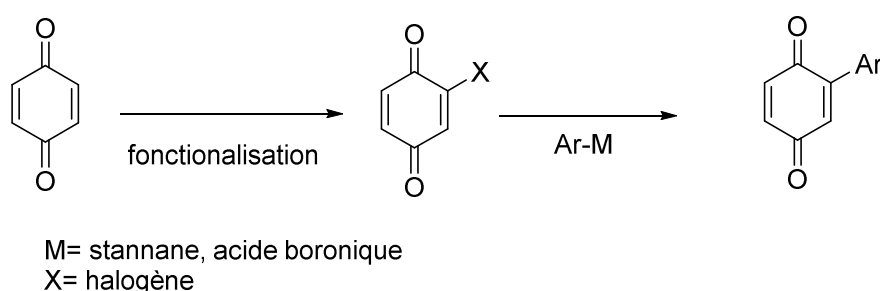
L'idéal serait que cette méthodologie puisse s'appliquer à température ambiante dans des solvants de préférence peu nocifs tels que l'eau ou les solvants alcooliques. L'utilisation d'un catalyseur métallique hétérogène serait également un plus. Cette réaction présenterait ainsi des avantages similaires au procédé de Heck-Matsuda précédemment développé (cf. Chapitre 1), et aboutirait à un panel beaucoup plus large de molécules cibles. Une différence majeure réside dans le fait que c'est la réactivité radicalaire des sels de diazonium que nous souhaitons exploiter. Il est donc nécessaire de ré-optimiser tous les paramètres de la réaction pour arriver à un procédé viable.

## II.2 CH-Arylation de la benzoquinone et catalyse hétérogène.

### II.2.1 Développement de la méthodologie en catalyse homogène

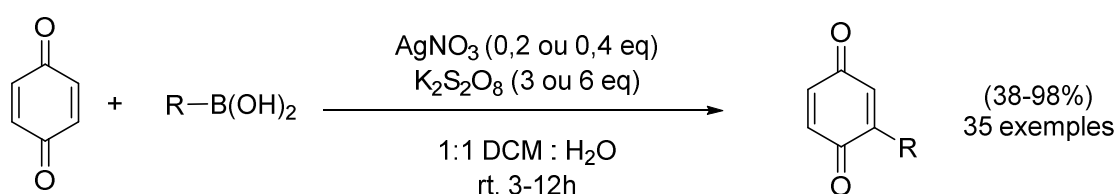
Les composés de type benzoquinone sont réfractaires aux procédures d'arylation au palladium. Ceci est la conséquence des propriétés électroniques particulières de la benzoquinone qui lui permettent de se coordonner au palladium et ainsi d'inhiber la réaction de couplage. La technique la plus communément employée jusqu'à présent consiste à

halogéner la position à aryle, puis à procéder à une réaction de couplage de Suzuki ou de Stille (Schéma 53).<sup>97</sup>



**Schéma 53 : Procédé d'arylation classique de la benzoquinone.**

On a pu observer des voies radicalaires de C-H arylation de la benzoquinone. Le groupe de Phil Baran a notamment réussi cette fonctionnalisation grâce à des acides boroniques (Schéma 54).<sup>98</sup>



**Schéma 54 : Arylation ou alkylation de la benzoquinone par voie radicalaire à l'aide d'acides boroniques.**

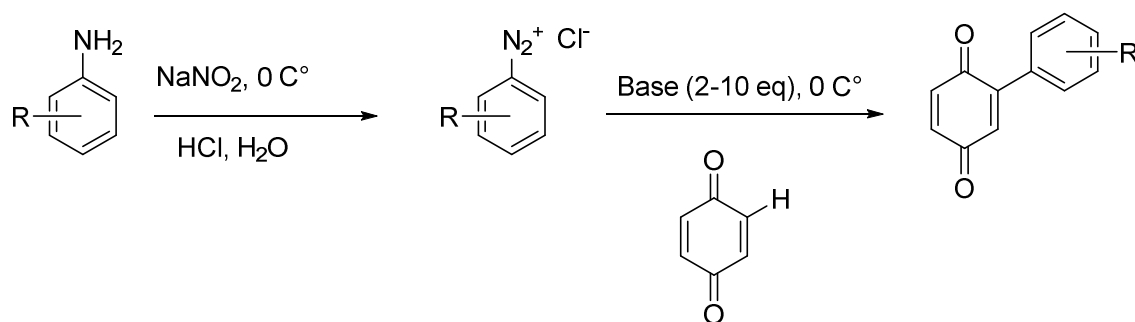
Cette procédure s'adapte à une grande variété de substrats dans des conditions douces. Toutefois, s'affranchir du dichlorométhane comme co-solvant et de la présence de  $K_2S_2O_8$  en excès présenterait une nette amélioration.

L'utilisation de sels de diazonium peut permettre la fonctionnalisation de la benzoquinone à partir d'anilines. La majorité des réactions a toutefois été réalisée à l'aide de chlorure de diazonium, connus pour leur grande instabilité. La procédure la plus commune consiste à synthétiser le sel à basse température en présence d'acide chlorhydrique puis de verser le mélange dans une solution aqueuse de benzoquinone et de base (Schéma 55).<sup>99</sup>

<sup>97</sup> (a) W.M. Best, C.G. Sims, M. Winslade, *Aust. J. Chem.* **2001**, 54, 401-404. (b) E.J.L. Lana, F. Carazza, R.A. de Oliveira, *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 1825-1831. (c) X. Gan, W. Jiang, W. Wang, L. Hu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 589-592.

<sup>98</sup> Y. Fujiwara, V. Domingo, I.B. Seiple, R. Gianatassio, M. Del Bel, P.S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3292-3295.

<sup>99</sup> (a) D.E. Kvalnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2478-2481. (b) P. Brassard, P. L'Ecuyer, *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 700-708. (c) G.A. Reynolds, J.A. VanAllan, *Org. Synth.* **1954**, 34, 1-4. (d) D.W. Cameron, G.I. Feutrill, A.F. Patti, P.



**Schéma 55 : Procédure classique de l'arylation de la benzoquinone avec des sels de diazonium.**

Bien qu'efficaces, ces synthèses présentent des inconvénients notables.

- La préparation du sel de diazonium se fait en présence d'un large excès d'acide chlorhydrique.
- Un excès de base est par conséquent nécessaire pour neutraliser HCl.
- La plupart des sels de diazonium utilisés sont très instables, d'où la nécessité de travailler à 0°C.

Le groupe ayant déjà de l'expérience dans la chimie des benzoquinones et des sels de diazonium, nous avons donc souhaité développer une procédure plus simple et plus sûre. Pour le développement de cette méthodologie, nous avons repris la procédure de génération *in situ* du sel de diazonium initialement développée pour la réaction de Heck-Matsuda (cf. Chapitre 1). Ces travaux d'optimisation ont été réalisés par Aurélien Honraedt durant son post-doctorat à l'université de Nantes.<sup>100</sup>

La méthodologie est optimisée avec des catalyseurs homogènes afin de déterminer quelle source métallique s'avère la plus efficace. Un criblage de plusieurs catalyseurs connus pour être actifs en arylation radicalaire a ainsi été réalisé (Schéma 56, Tableau 9).

Perlmutter, M.A. Sefton, *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 1501-1508. (e) Y. Zhang, D. Ren, S. Guan, Y. Na, G. Wang, Z. Jiang, *e-Polym.* **2009**, 083. (f) Y. Zhang, Y. Wan, C. Zhao, K. Shao, G. Zhang, H. Li, H. Lin, H. Na, *Polymer* **2009**, 50, 4471-4478.

<sup>100</sup> A. Honraedt, F. Le Callonnec, E. Le Grogne, V. Fernandez, F.-X. Felpin, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4604-4609.

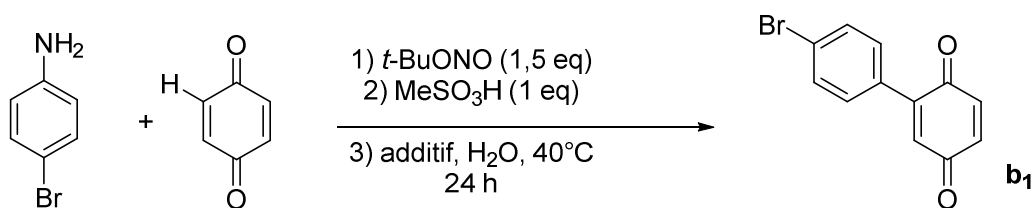


Schéma 56 : Réaction utilisée pour optimiser le choix du catalyseur métallique.

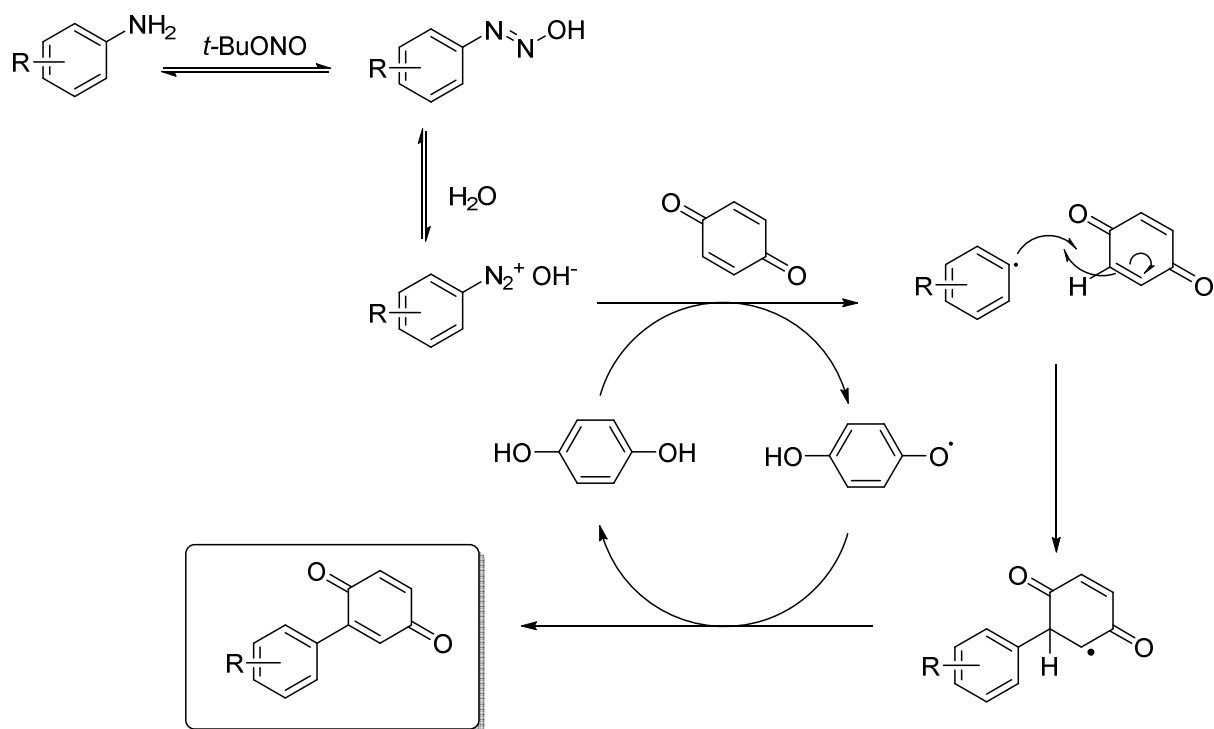
	additif	Quantité (mol%)	Rendement isolé (%)
1	/		30 <sup>a</sup>
2	/		52
3	FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	100	54
4	TiCl <sub>3</sub>	100	25
5	CuCl	100	55
6	Cu <sub>2</sub> O	100	6
7	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	100	70
8	CuCl <sub>2</sub>	100	80
9	CuO	100	83
10	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	100	85
11	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1	82

(a) réaction sans MeSO<sub>3</sub>H

Tableau 9 : Réactions d'optimisation pour le choix d'un catalyseur homogène (résultats obtenus par Aurélien Honraedt).

Ces résultats montrent clairement que les sels de cuivre sont de bons promoteurs de radicaux (Tableau 9 : 6 à 11), le diacétate de cuivre en tête. Les catalyseurs à base de fer et de titane (Tableau 9 : 3 et 4) qui pourtant sont des catalyseurs actifs pour l'arylation de Meerwein ont une faible activité pour cette réaction.

Les rendements obtenus sans additif et sans acide (Tableau 9 : 1 et 2) peuvent être expliqués par la présence des traces d'hydroquinone contenues dans le produit commercial de la benzoquinone. Le groupe a en effet décrit le mécanisme de l'effet de l'hydroquinone sur la réduction homolytique du sel de diazonium lors de précédents travaux.<sup>93</sup> Bien que notre méthodologie se déroule dans des conditions différentes (absence de DMSO), un mécanisme similaire à celui décrit est probable (Schéma 57).



**Schéma 57 : Mécanisme d'arylation de la benzoquinone utilisant l'hydroquinone comme catalyseur.**

Comme on peut le voir sur le schéma 57 L'aniline peut réagir avec le *t*-BuONO pour former l'hydroxydiazène, ce dernier est en équilibre avec l'hydroxyde de diazonium. L'effet réducteur de l'hydroquinone permet la rupture homolytique de la liaison C-N et la génération d'un radical aryle. L'hydroquinone peut remplacer le catalyseur métallique pour cette réaction. Afin de montrer l'effet de l'hydroquinone, présente malgré nous dans le produit commercial, un test avec 10% molaire a été réalisé et a montré une conversion de 79% sans additif métallique. Toutefois ces conditions ne permettent pas l'obtention d'un produit pur, les sous-produits de réaction étant structuralement proche du produit attendu. Pour éviter la synthèse d'oligomères l'utilisation d'une catalyse synergique hydroquinone + métal est donc nécessaire.

Cette méthodologie est simple à mettre en œuvre mais le catalyseur métallique ne peut pas être récupéré ou réutilisé en fin de réaction. Une amélioration de cette méthodologie utilisant un catalyseur hétérogène serait un progrès notable pour ce procédé.

## II.2.2 Synthèse de catalyseurs hétérogènes au cuivre.

En catalyse homogène, les catalyseurs les plus actifs sont ceux à base de cuivre. Nous avons donc procédé à la synthèse d'un catalyseur comportant des nanoparticules de cuivre sur du graphite. La stratégie que nous utilisons a été développée lors de travaux préalables pour le dépôt de nanoparticules de Palladium.<sup>101</sup> Afin de placer une quantité maximale de cuivre sur le support, plusieurs sources de cuivre et différentes voies de réduction ont été envisagées (Schéma 58).

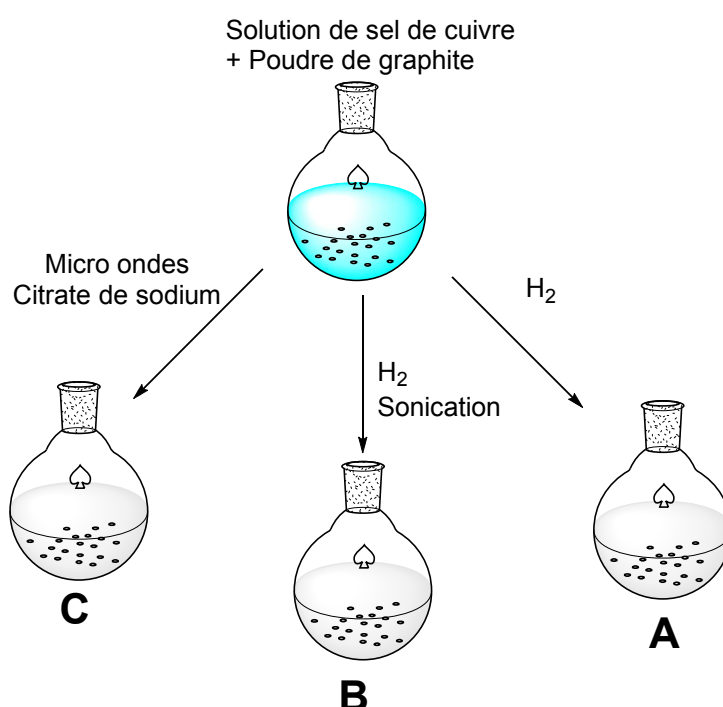


Schéma 58 : procédures pour le dépôt de nanoparticules de cuivre sur graphite.

La réduction en nanoparticules se fait via l'action de l'hydrogène (Procédures **A** et **B**) ou par intervention du citrate de sodium. La sonication peut permettre une meilleure dispersion de la poudre de graphite afin d'offrir une plus grande surface disponible pour le dépôt de nanoparticules. Le protocole utilisé pour la voie micro-onde est basé sur les travaux de H. Xu *et al*,<sup>102</sup> dans cette publication, les auteurs utilisent les micro-ondes afin de synthétiser des nanoparticules d'or sur des nanotubes de carbone. Deux sources de cuivre ont été envisagées, le sulfate et l'acétate de cuivre, car ce sont des sources bon marché et que ces

<sup>101</sup> F.-X. Felpin, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12440–12445.

<sup>102</sup> H. Xu, L. Zeng, S. Xing, G. Shi, Y. Xian, L. Jin, *Electrochem. Commun.* **2008**, *10*, 1839

sels de cuivre donnent de bons résultats en catalyse homogène. Une fois le cuivré déposé, la poudre est successivement lavée avec du méthanol, de l'eau et de l'acétone. Le calcul de la charge en cuivre se fait via une analyse ICPMS de la solution de cuivre restante en fin de réaction (Tableau 10).

Catalyseur	CuO/Gr A	CuO/Gr A'	CuO/Gr B	CuO/Gr C
Source de cuivre	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	$\text{CuSO}_4$	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$
Méthode	Réduction $\text{H}_2$	Réduction $\text{H}_2$	Réduction $\text{H}_2$ +Sonication	Micro ondes
Charge (mass%)	5	4,9	4,2	3,6

**Tableau 10 : méthode et charge du catalyseur.**

La charge reste entre 4,2% et 5% massique de cuivre par rapport au graphite pour la voie de réduction sous atmosphère de dihydrogène (Tableau 10). Seule la voie de synthèse par micro-ondes donne une charge plus faible de 3,6% massique. Une mesure directe de la charge n'a pas pu être effectuée car il est nécessaire de dissoudre le support dans l'acide sulfurique. Or cet acide n'est pas compatible avec l'appareil utilisé (Université Montpellier, Laboratoire Géoscience).

Des images en TEM haute résolution ont montré que des nanoparticules de cuivre sont formées à la surface des feuillets de graphite. La répartition de ces particules sur le support semble relativement homogène (Figure 9).

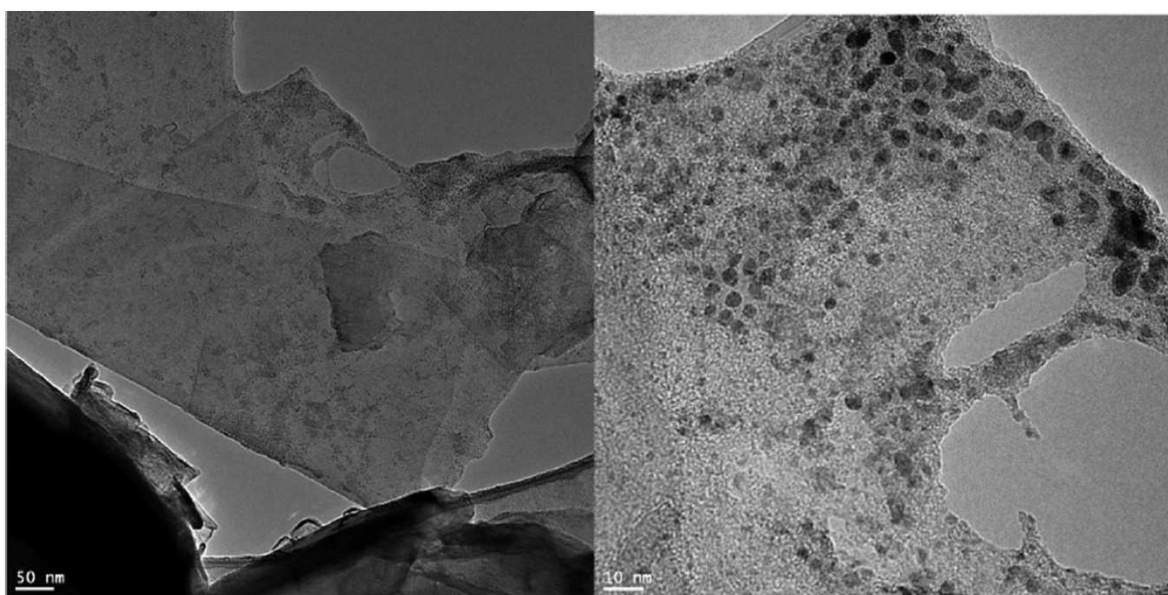


Figure 9 : Images du catalyseur CuNPs/Gr A en HRTEM à deux échelles.

On peut remarquer sur l'image de gauche qu'il n'y a pas présence de gros agrégats (Figure 9). En revanche, en observant le catalyseur à une échelle plus réduite, on aperçoit bien les nanoparticules sphériques adsorbées. Malgré la forte concentration locale de celles-ci, elles sont de tailles plutôt homogènes car toutes inférieures à 5 nm de diamètre. Ceci est surprenant compte tenu de la simplicité de la méthodologie utilisée pour générer le catalyseur. Un calcul sur 128 nanoparticules a montré un diamètre moyen de 3,1 nm avec 83% des nanoparticules possédant un diamètre de 2 à 4 nm.

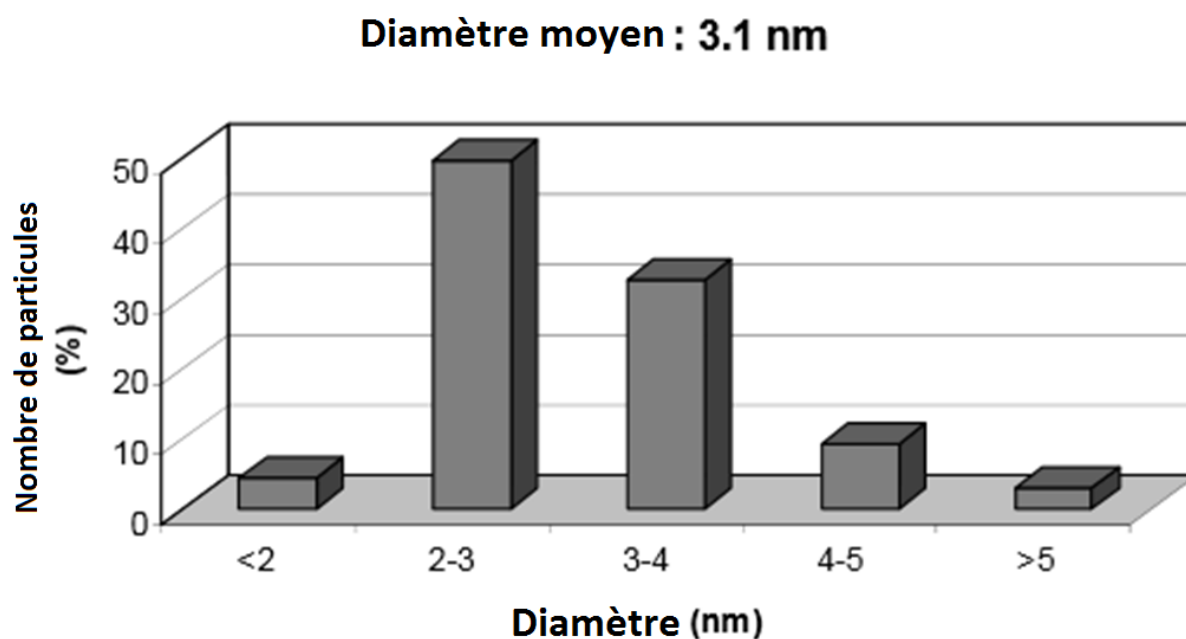


Figure 10 : Répartition de diamètre sur un total de 128 nanoparticules.



Le procédé de réduction suggère que les nanoparticules déposées sur le solide sont composées de cuivre métallique. Afin de caractériser de manière plus précise la nature des nanoparticules de cuivre à la surface du graphite, nous avons procédé à des analyses en spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (XPS).

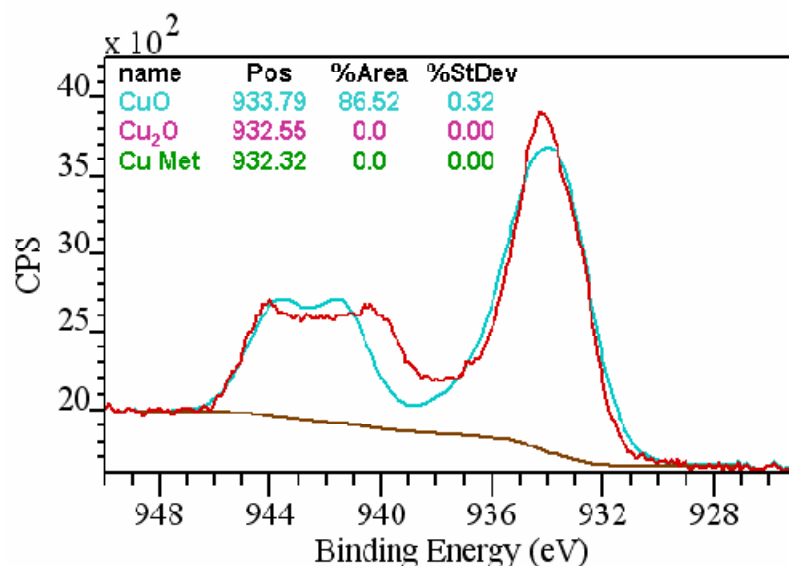


Figure 11 : Courbes XPS du cuivre observé sur le support (bleu) et courbe de référence du CuO (rouge)

La spectroscopie photoélectronique à rayonnement X (XPS) est une technique d'analyse non destructive permettant d'identifier des éléments présents à la surface d'un matériau et qui fournit des renseignements sur leur abondance et leur environnement chimique. Elle consiste en l'irradiation par un rayonnement X mono-énergétique sous vide poussé d'un matériau dont les atomes sont alors ionisés. L'interaction des rayons X avec la matière libère des électrons issus des niveaux atomiques excités. Les électrons libérés ont une énergie caractéristique de leur niveau d'origine. Cette spectrométrie permet ainsi d'identifier les atomes présents. Elle fournit ainsi des informations sur les états de liaison des atomes du matériau étudié. Les électrons émis ont généralement une énergie faible et ceux qui arrivent aux détecteurs en surface avec une énergie suffisante pour fournir le travail de sortie proviennent d'une mince couche superficielle (épaisseur de l'ordre de leur libre parcours moyen). L'analyse XPS de notre échantillon montre ainsi la signature caractéristique de l'espèce Cu<sup>2+</sup>. L'énergie de liaison des électrons occupant l'orbitale Cu 2p<sub>3/2</sub> correspond au signal à 934 eV. La présence de pics satellites localisés à plus haute énergie de liaison, résultent d'un phénomène multi-électronique déjà observé dans le cas de couches minces

de CuO.<sup>103</sup> La courbe générale de l'analyse de surface ne présente qu'un déplacement minime de 0,5 à 2,0 eV par rapport à la courbe de référence de CuO (en bleu sur la figure 11). Les nanoparticules de cuivre déposées sont donc essentiellement composées de Cu<sup>2+</sup>. La présence de Cu(OAC)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O résiduelle pouvant être due à un lavage insuffisant a été écartée car aucun pic d'ester n'a été observé par XPS. Les nanoparticules déposées sont donc constituées de CuO, et pas de cuivre métallique comme pourrait le suggérer la méthode de dépôts par réduction. L'une des hypothèses formulée est que le Cu<sup>2+</sup> a bel et bien été réduit par MeOH/H<sub>2</sub> en Cu<sup>0</sup> puis rapidement oxydé durant les étapes de lavage et séchage. La réalisation de cette réaction sans hydrogène pourrait permettre de savoir si un milieu réducteur est bien nécessaire ou si l'oxyde de cuivre s'adsorbe sans passer par une réduction. La taille des nanoparticules déterminée par XPS est estimée à 3,1 ± 0,8 nm, ce qui corrobore les observations en HRTEM. Une fois ce catalyseur généré, il faut démontrer son activité pour des réactions intéressantes en catalyse organométallique.

### II.2.3. Catalyse hétérogène pour la C-H arylation de la benzoquinone.

Nous avons de bonnes raisons de penser que nos catalyseurs comportant des nanoparticules d'oxyde de cuivre sur graphite peuvent être actifs pour l'arylation de la benzoquinone car l'oxyde de cuivre produit de bons résultats pour cette réaction (cf. Tableau 9, N° 9). Nous avons procédé au test avec le catalyseur CuO/Gr A, qui a la charge en oxyde de cuivre le plus important (5 % massique)

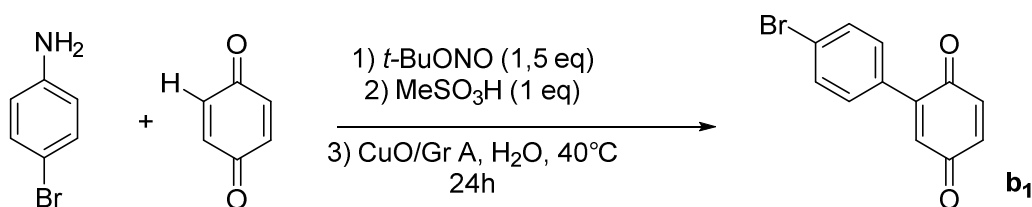


Schéma 59 : réaction pour l'optimisation des conditions avec le CuO/Gr A

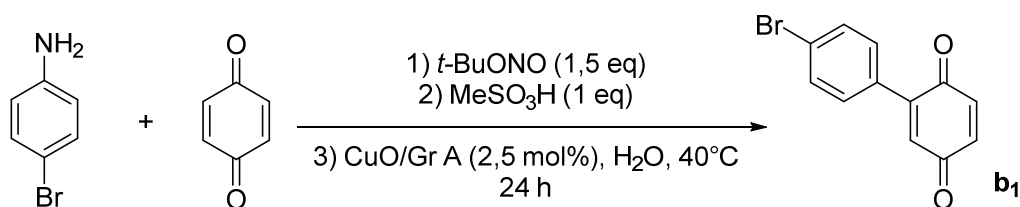
<sup>103</sup> D. POINOT, *Etude de couches minces de CuO pour électrode positive à forte capacité surfacique. Application aux microbatteries au lithium*, **2011**. Université Bordeaux1.

N°	Catalyseur	Quantité (mol %)	Rendement isolé (%)
1	CuO/Gr A	5	82
2	CuO/Gr A	2,5	82
3	CuO/Gr A	1	69
4	Cu/C <sup>(a)</sup>	10	34
5	Poudre de graphite	/	46
6	/	/	52

**Tableau 11 : Résultats obtenus en variant la quantité de CuO/Gr. (a) comparaison avec le Cu/C disponible chez Aldrich.**

On peut voir que les nanoparticules d'oxyde de cuivre supportées sur graphite ont une activité similaire au  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  qui est le catalyseur le plus efficace en version homogène. Toutefois une quantité supérieure est nécessaire (2,5 mol % contre 1 mol %). En effet, lorsqu'on diminue la quantité utilisée, une chute de rendement est observée, augmenter la charge en catalyseur ne semble en revanche pas nécessaire (Tableau 11 : N° 1, 2 et 3). Il est intéressant de noter que le cuivre supporté sur charbon disponible chez Aldrich n'est pas actif pour ce couplage, il semble même agir au détriment de la réaction (Tableau 11 : N° 4). Le blanc de la réaction utilisant du graphite dépourvu de nanoparticules de cuivre montre que l'augmentation de rendement ne peut pas être attribuée au support (Tableau 11 : N° 5 et 6).

Les catalyseurs hétérogènes CuO/Gr A, A' et B préalablement synthétisés ont été testés pour la réaction de C-H arylation avec la benzoquinone. En fin de réaction, le catalyseur peut être récupéré par filtration sur membrane et réutilisé pour une nouvelle réaction du même type (Schéma 60, Tableau 12).

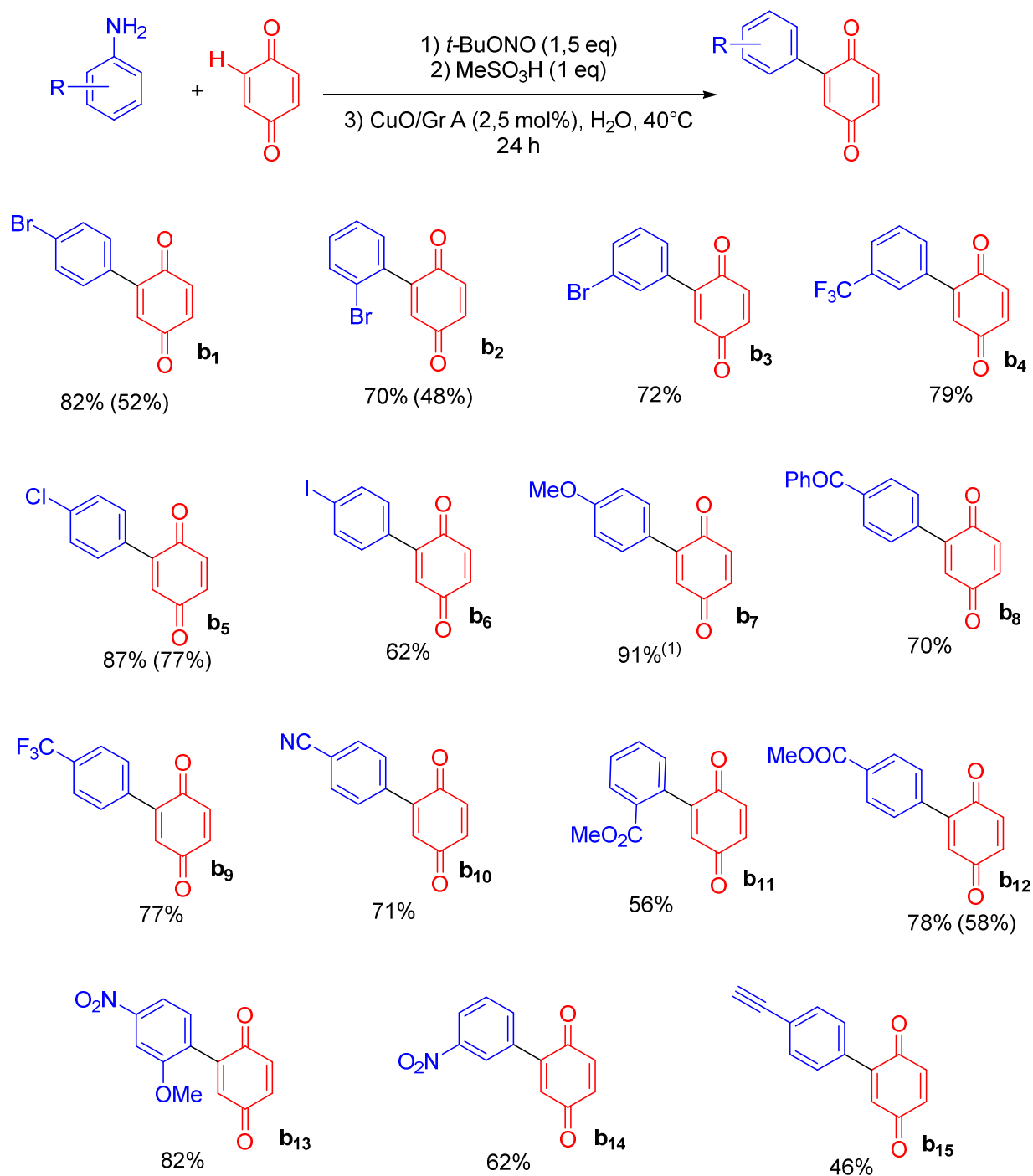


**Schéma 60 : Réaction pour le test et la réutilisation des catalyseurs hétérogènes de CuO/Gr.**

	CuO/Gr A	CuO/Gr A'	CuO/Gr B
Réutilisation	Rendement isolé (%)		
0	84	90	84
1 <sup>ère</sup>	80	74	78
2 <sup>ème</sup>	77	73	76
3 <sup>ème</sup>	75	74	76
4 <sup>ème</sup>	74	77	75

**Tableau 12 : Efficacité des catalyseurs et réutilisation.**

Comme nous le montre le tableau 12, les 3 catalyseurs préparés ont une activité assez similaire. La source de cuivre et la présence de sonication durant la synthèse du catalyseur semble donc ne pas avoir une influence majeure sur l'activité de celui-ci. Les catalyseurs font preuve d'une très bonne activité lors de leur première utilisation. La réutilisation provoque une légère chute de rendement mais donne des résultats tout de même très satisfaisants. Cette légère baisse d'activité est expliquée par une perte plus importante de cuivre lors de la première utilisation. Les analyses ICPMS de la solution ont montré un leaching de cuivre entre 3 et 5% du cuivre déposé lors de la première utilisation. Cela est probablement dû à l'utilisation d'eau chaude (40 °C) durant la réaction, Les catalyseurs ont en effet été lavés avec des solvants froids lors de leur préparation. Les réutilisations suivantes dans les mêmes conditions provoquent des pertes en cuivre infimes (<0,05% de la masse totale de cuivre introduite). La contamination du solvant de la réaction et des solvants de lavage lors des réutilisation est donc très faible. Une fois cette procédure optimisée, il est nécessaire de varier les substrats. C'est dans cette optique que de nombreuses anilines ont été testés avec le catalyseur hétérogène CuO/Gr A (Schéma 61).



(1) utilisation de  $\text{CaCO}_3$

**Schéma 61 : Criblage des anilines pour la réaction en catalyse hétérogène, les rendements entre parenthèse sont réalisés sans CuO/Gr. (résultats obtenus par Aurélien Honraedt)**

On peut voir que la méthode dans les conditions optimisées est efficace pour la C-H arylation de la benzoquinone avec une grande variété d'anilines. Dans ces conditions réactionnelles, les substituants connus pour leur réactivité par voie radicalaire, notamment les halogènes, ne sont pas affectés. Aucune trace d'hydrolyse n'a été observée pour les anilines comportant

des fonctions ester. La variété des substituants ouvre la porte à d'autres types de réactions pour procéder à de nouvelles fonctionnalisations. L'activité du catalyseur a été vérifiée pour plusieurs composés et le rendement est augmenté jusqu'à 40%.

Une extension de cette réaction à la naphtoquinone a été réalisée, la mauvaise solubilité de ce composé dans l'eau nous a obligé à optimiser les conditions de solubilité (Schéma 62, Tableau 13).

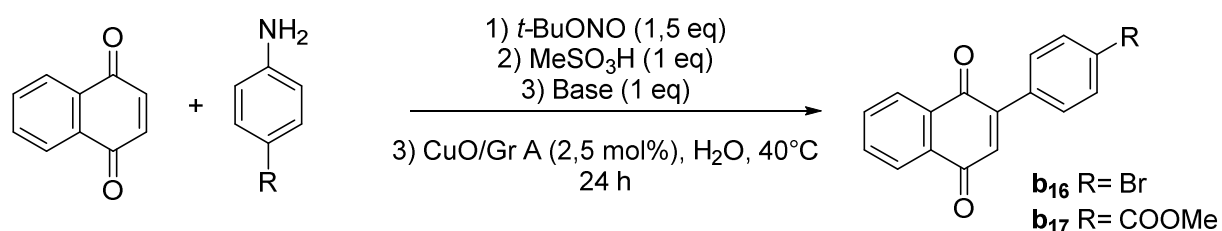


Schéma 62 : réaction pour l'optimisation de la C-H arylation de la benzoquinone.

N°	R=	Solvant	Base	Temps de diazotation	Rendement isolé
1	-Br	Eau	/	5 min	0%
2	-Br	Eau	/	30 min	13%
3	-Br	Eau	CaCO <sub>3</sub>	30 min	37%
4	-Br	Eau / Acétone	CaCO <sub>3</sub>	30 min	19%
5	-Br	Eau / DMSO	/	5 min	41%
6	-Br	Eau / DMSO	CaCO <sub>3</sub>	30 min	71%
7	-COOMe	Eau	/	5 min	0%
8	-COOMe	Eau / DMSO	/	5 min	19 %
9	-COOMe	Eau / Acétone	CaCO <sub>3</sub>	30 min	56%
10	-COOMe	Eau / DMSO	CaCO <sub>3</sub>	30 min	68%

Tableau 13 : Différentes anilines et conditions utilisés pour l'optimisation.

Nous pouvons remarquer que quelque soit la nature du substituant, le manque de solubilité dans l'eau de la naphtoquinone conduit à des résultats médiocres (Tableau 13 : N° 1, 2, 3, 7). L'utilisation du carbonate de calcium en tant que base nous a permis de pallier le problème

de la sensibilité de la naphtoquinone aux conditions acides de la réaction (Tableau 13 : N° 3, 4, 6, 9, 10). Enfin, il semble que le temps accordé pour la diazotation (après ajout de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  et  $\text{CaCO}_3$ ) a aussi son rôle à jouer (Tableau 13 : N° 1, 2). Les meilleurs résultats ont été obtenus dans un mélange eau/DMSO (Tableau 13 : N° 7, 10).

En somme, les nanoparticules d'oxyde de cuivre déposées sur graphite sont actives pour la C-H arylation de la benzoquinone à partir d'anilines. Ce travail représente la première utilisation de catalyse hétérogène pour la réaction de Meerwein. La mise en œuvre est simple et la procédure se fait en condition douce. Le couplage est efficace pour plusieurs anilines comportant des substituants variés. Cette méthodologie peut s'étendre à la C-H arylation de la naphtoquinone. Les catalyseurs hétérogènes synthétisés demeurent actifs et peuvent être réutilisés au moins 5 fois avec une activité similaire.

### II.3 C-H Arylation de pyrroles et catalyse hétérogène.

Les méthodologies développées ces dernières années pour l'arylation C-H ont modifié la manière dont les chimistes construisent leurs voies de synthèse et ont ainsi permis l'accès à un panel de molécules plus diversifié.<sup>104</sup> Les couplages d'halogénures d'aryle avec des composés hétérocycliques, notamment les pyrroles, donnent des motifs souvent présents dans des molécules bioactives telles que l'Atorvastatine (hypocholestérolémiant), le Fendosal (anti-inflammatoire) ou le Tanaproget (récepteur de progestérone, Schéma 63).

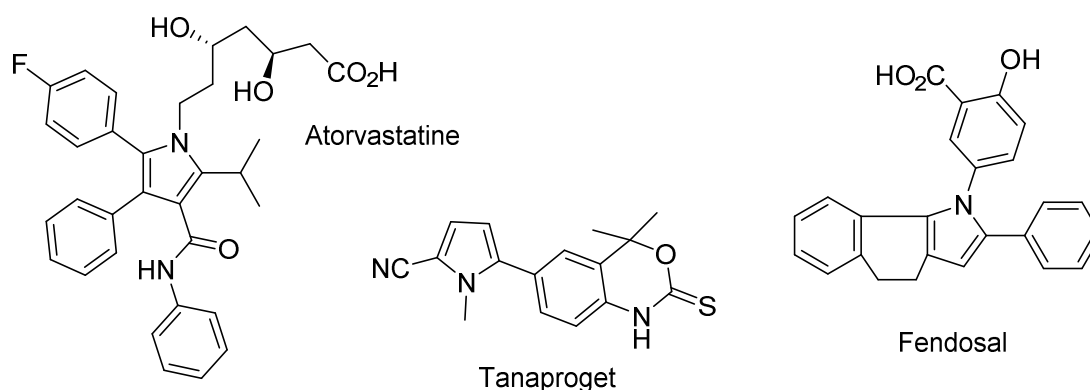
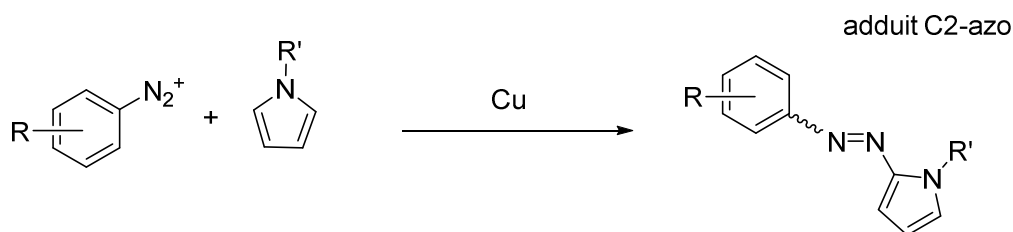


Schéma 63 : Exemples de principes actifs comportant un motif pyrrole.

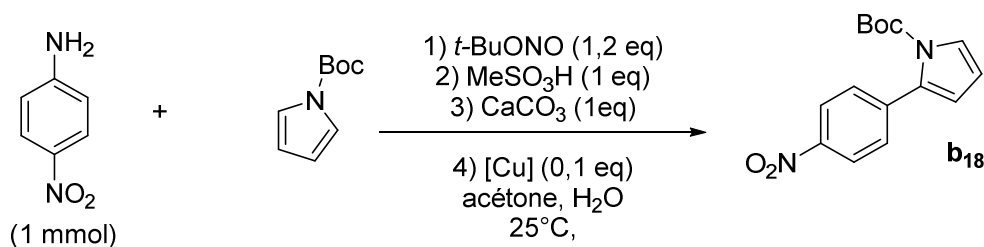
<sup>104</sup> T. Bruckl, R.D. Baxter, Y. Ishihara, P.S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 18, 9452-9474.

Des applications de la C-H arylation de Meerwein impliquant des hétérocycles insaturés ont déjà été publiées, la plupart mettant en jeux des furanes et des thiophènes.<sup>105</sup> Les hétérocycles de types pyrroles réagissent par contre différemment dans ces conditions. En effet, dans ces condition, c'est l'aduit C2-azo qui est synthétisé (Schéma 64).



**Schéma 64 : Réactivité des pyrroles avec les sels de diazonium en condition acide.**

La formation du composé de C-H arylation ou de l'adduit C2-azo est régie par l'acidité du milieu et la nature du groupement protecteur R' du pyrrole qui modifie la nucléophilie de ce dernier. Il faut mettre en place de nouvelles conditions pour permettre la réaction de C-H arylation souhaitée. L'optimisation de la réaction en catalyse homogène a été réalisée au laboratoire par Aurélien Honraedt et Marie-Audrey Raux. Différentes sources de cuivre pouvant effectuer des transferts monoélectronique pour la génération de radicaux aryle ont été envisagés pour l'arylation du *N*-Boc-pyrrole avec la 4-nitroaniline (Schéma 65).<sup>106</sup> Le CaCO<sub>3</sub> est utilisée comme base douce pour éviter la formation de l'adduit C2-azo en neutralisant le milieu.



**Schéma 65 : réaction utilisée pour l'optimisation de la C-H arylation de pyrroles.**

<sup>105</sup> (a) V.S. Matiyshuk, N.D. Obushak, R.Z. Lytvyn, Y.I. Horak, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 50. (b) G. Pratsch, C.A. Anger, K. Ritter, M.R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4104.

<sup>106</sup> A. Honraedt, M.A. Raux, E. Le Grogne, D. Jacquemin, F.-X. Felpin, *Chem. Commun.* **2013**, 78, 4604-4609.

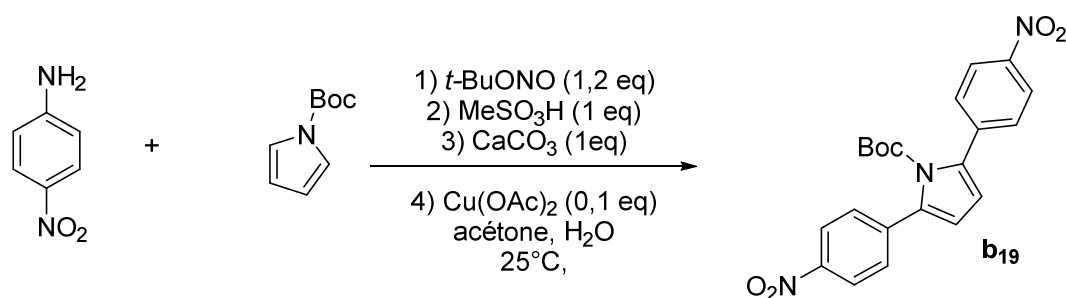


N°	Catalyseur (10 mol%)	Excès en pyrrole	Acétone/H <sub>2</sub> O (mL)	Temps (h)	Rendement isolé(%)
1	Cu(acac) <sub>2</sub>	4 eq	5/5	12	44
2	CuO	6 eq	5/5	12	45
3	CuCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	6 eq	5/5	12	57
4	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	6 eq	5/5	12	59
5	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	6 eq	5/5	12	65
6	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	4 eq	1/2,5	1	75 <sup>a</sup>
7	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	4 eq	1/2,5	1	55 <sup>b</sup>
8	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	4 eq	1/2,5	1	35 <sup>a,c</sup>

(a) solvant dégazé, (b) Sans CaCO<sub>3</sub>, (c) utilisation du tétrafluoroborate de diazonium.

**Tableau 14 : Criblage de catalyseurs et optimisation des conditions. (résultats obtenus par Aurélien Honraedt et Marie-Audrey Raux)**

Le chlorure de cuivre (II) usuellement utilisé dans la réaction de Meerwein<sup>107</sup> (Tableau 14 : N°3) donne un rendement assez médiocre. L'utilisation de CuCl<sub>2</sub> avec un aryldiazonium entraîne parfois une compétition entre la réaction de Meerwein et celle de Sandmeyer,<sup>108</sup> c'est à dire la substitution du N<sub>2</sub><sup>+</sup> par un chlore en présence de sels halogénés. La C-H arylation est sélective sur la position C2, toutefois un excès de pyrrole est nécessaire pour éviter la double arylation en C2 et C5 (Schéma 66).



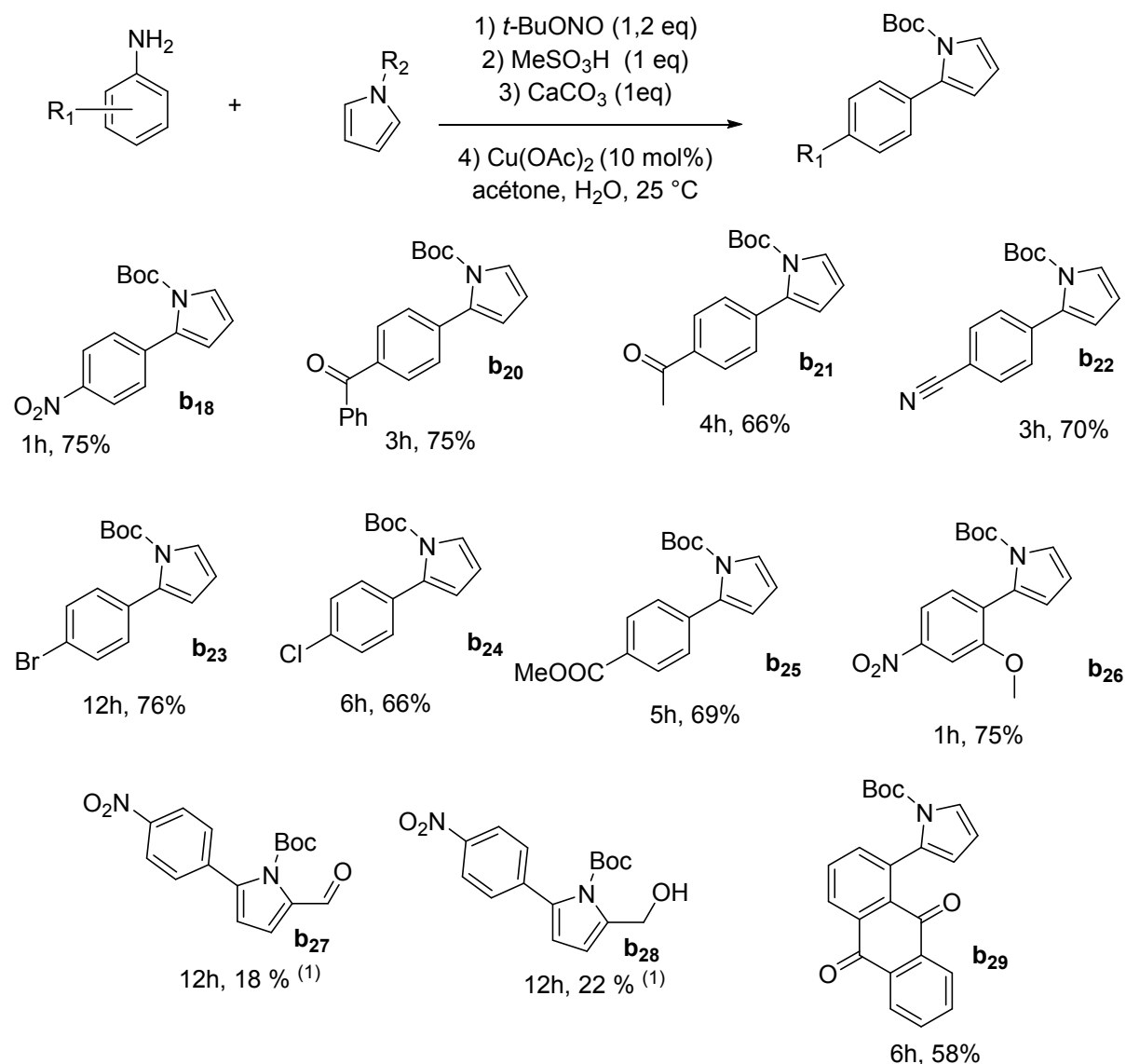
**Schéma 66 : Réaction de bi-arylation en C2/C5.**

Une analyse des conditions de réaction telles que la température, le solvant, la concentration et le temps de réaction a permis de déterminer les conditions optimales (Tableau 14 : N° 6). L'absence de CaCO<sub>3</sub> en tant que tampon pour neutraliser le milieu

<sup>107</sup> C.S. Rondesvedt, *Org. React.* **1976**, 24, 225.

<sup>108</sup> J.K. Kochi, *J. AM. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5090.

réactionnel fait chuter le rendement (Tableau 14 : N° 6 et 7). On peut noter que l'utilisation de tétrafluoroborate de diazonium commercial conduit à une chute de rendement. La nature du contre-ion associé au diazonium joue donc bien un rôle important dans ce processus. Une fois les conditions optimisées, la réaction a été envisagée sur un spectre plus large d'anilines (Schéma 67).

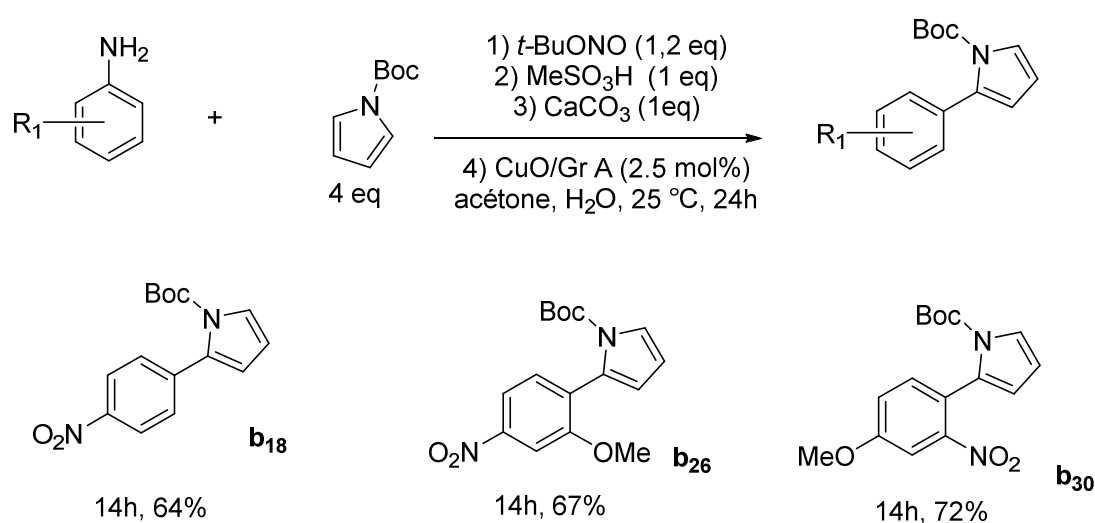


(1) mélange équimolaire de pyrrole et d'aniline.

**Schéma 67 : Criblage des anilines (résultats obtenus conjointement par M.A. Raux, A. Honraedt et moi-même).**

Le temps de réaction a été évalué grâce au dégagement d'azote observé au cours des manipulations. Les anilines couplées comportent des fonctions nitro, cétone, ester, cyano et méthoxy, ce qui ouvre la porte à de futures fonctionnalisations. Le faible rendement obtenu

avec les pyrroles fonctionnalisés **b**<sub>27</sub> et **b**<sub>28</sub> peut être dû à l'absence d'excès en pyrrole. En effet un pyrrole déjà fonctionnalisé en C2 ne peut pas subir de réaction de bi-arylation (cf. Schéma 66), un excès n'est donc pas nécessaire pour empêcher ce phénomène. Cette méthodologie est simple à mettre en œuvre, toutefois une variante hétérogène utilisant comme source de cuivre nos nanoparticules d'oxyde de cuivre sur graphite est une amélioration envisageable (Schéma 68).



**Schéma 68 : C-H arylation de pyrroles en catalyse hétérogène.**

Les conditions utilisées pour ces essais (Schéma 68) sont similaires aux conditions optimisées pour le couplage de pyrroles en catalyse homogène. Le temps de réaction a été déterminé par suivi du dégagement d'azote. Les premiers résultats sont encourageants et donnent bon espoir quant à une application en catalyse hétérogène de cette réaction sur un spectre plus large de composés.

Cette méthodologie utilisant un catalyseur au cuivre permet une bonne alternative aux réactions existantes pour la C-H arylation. Les anilines sont parfois des ressources naturelles et sont moins onéreuses que les halogénures d'aryle. De plus, la catalyse au cuivre est une bonne alternative aux procédés palladiés existant actuellement.

## II.4 C-H arylation d'autres hétérocycles.

### II.4.1 Cas des furanes.

Parmi les hétérocycles étudiés pour la réaction de Meerwein, les furanes et les thiophènes sont les plus communs dans la littérature.<sup>64</sup> Pour le cas des furanes, on notera le cas privilégié de la fonctionnalisation en C5 d'hétérocycles comportant déjà une fonction aldéhyde,<sup>109</sup> acétyle<sup>110</sup> ou acide carboxylique<sup>111</sup> en C2. Ces composés réagissent bien avec les sels d'aryles diazonium et la présence d'une fonction chimique déjà existante en C2 permet de s'affranchir des problèmes de diarylation sur les positions C2 et C5. Obushak et son équipe ont étudié plus de 45 exemples de furanes fonctionnalisés,<sup>101</sup> ces arylations C-H utilisent pour la plupart une combinaison d'acide chlorhydrique et d'acétone comme solvant avec un mélange équimolaire de sel de diazonium et de furane fonctionnalisé (Schéma 69).

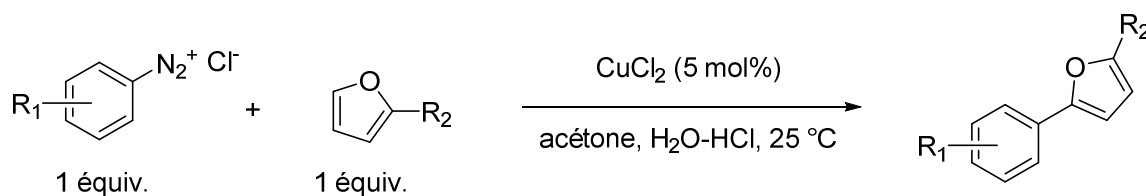


Schéma 69 : Méthodologie développée par Obushak et al.

CuCl<sub>2</sub> est utilisé comme catalyseur mais contrairement à la réaction de Meerwein aucune base n'est nécessaire, et ce malgré les conditions de diazotation *in-situ* utilisant une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Les rendements observés sont assez élevés pour une réaction du type Meerwein (40-70 %). Une version de cette réaction utilisant le CuCl<sub>2</sub> en quantité stœchiométrique a montré que le rendement était nettement amélioré,<sup>112</sup> la réaction peut alors avoir lieu dans l'eau seule sans l'aide d'acétone ou de DMSO comme co-solvant. Cela montre que la recherche d'un catalyseur plus efficace est une perspective envisageable pour améliorer cette réaction. Il est également important de noter que les sels de tétrafluoroborate disponibles commercialement donnent de meilleurs rendements que

<sup>109</sup> (a) D.P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2958-2961. (b) L. Huang, J. Zhao, *RSC Adv.* **2013**, 3, 23377.

<sup>110</sup> (a) C. Paizs, P. Tähtinen, K. Lundell, L. Poppe, F.D. Irimie, L.T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1895-1904.

<sup>111</sup> N.D. Obushak, Y.I. Gorak, V.S. Matiichuk, R.Z. Lytvyn, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 44, 1689-1694.

<sup>112</sup> C. Paizs, P. Tahtinen, K. Lundell, L. Poppe, F.D. Irmie, L.T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1895-1904.

les chlorures de diazonium générés *in-situ*. Cela pose le problème de l'influence du contre-ion sur la réactivité des diazonium pour l'arylation de Meerwein.

Notre méthodologie utilisant le méthane sulfonate de diazonium généré *in-situ* peut permettre de stabiliser le sel de diazonium et ainsi donner un meilleur contrôle de la réaction (Schéma 70).

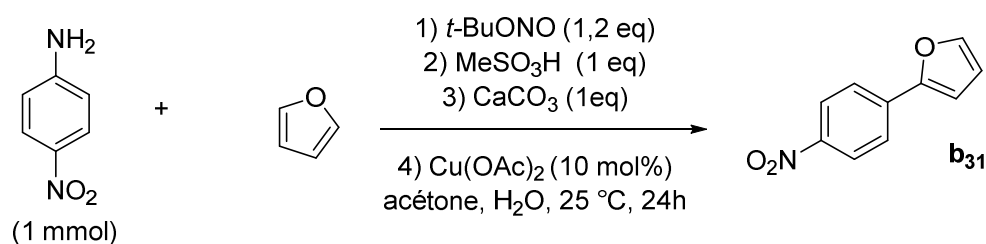


Schéma 70 : Réaction utilisée pour la C-H arylation de furanes.

N°	Solvant	Excès d'hétérocycle	Solvant	Rendement isolé
1	Eau DI/ Acétone	6eq	Dégazé	19%
2	DMSO	6eq	Dégazé	21%
3	Eau DI / DMSO	1eq		19%
4	Eau DI / DMSO	6eq		32%
5	Eau DI / DMSO	6eq	Dégazé	48%
6	Eau DI / DMSO	6eq	Dégazé distillé	48%

Eau DI : Eau Déionisée.

Tableau 15 : Résultats obtenus pour la C-H arylation de furanes.

Au regard de ces résultats, on peut voir que le mélange eau/acétone pourtant efficace pour la C-H arylation de pyrroles et également utilisé par Obushak *et al* pour les furanes l'est beaucoup moins dans nos conditions réactionnelles (Tableau 15, N°1). Le mélange eau/DMSO semble être le meilleur pour la réalisation de ce couplage (Tableau 15, N°1, 2 et 6). Utiliser six équivalents d'hétérocycle permet d'éviter le produit de biarylation C2/C5 et donc une augmentation de rendement (Tableau 15, N° 3 et 4). Le furane qui n'a pas réagi étant récupéré en fin de réaction peut être réutilisé par la suite. Enfin, dégazer les solvants permet une sensible augmentation de rendement, mais il n'est pas nécessaire de distiller le

DMSO (Tableau 15, N°4, 5 et 6). L'effet positif du dégazage peut s'expliquer par l'absence de dioxygène dans le milieu.

## II.4.2 Cas des thiophènes.

Nous avons souhaité connaître l'influence de nos conditions réactionnelles pour la C-H arylation de thiophènes. La C-H arylation de thiophènes pour des réactions de type Meerwein reste assez marginale dans la littérature. Obushak *et al.* ont développé une méthodologie pour le 2-thiophénecarboxaldéhyde<sup>113</sup> et le 2-acétylthiophène<sup>114</sup> en utilisant une catalyse au cuivre (Schéma 71) mais les rendements observés restent modestes (20-55%).

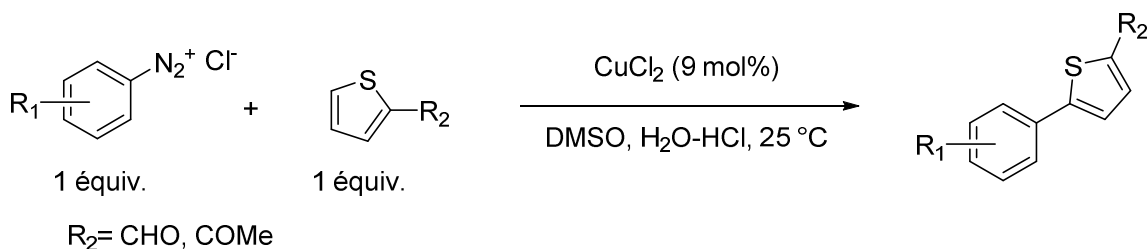
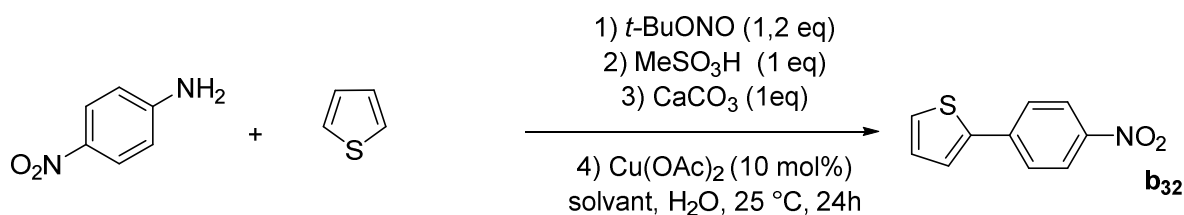


Schéma 71 : C-H arylation de thiophènes par le groupe d'Obushak.

Même avec des rendements modestes, cette procédure faisant intervenir un mélange équimolaire de sel de diazonium et d'hétérocycle à l'aide d'une catalyse au cuivre demeure intéressante. Elle est facile à mettre en place et les réactifs utilisés sont peu onéreux. L'étude des conditions réactionnelles a montré qu'un mélange solvant organique/eau est nécessaire pour que la réaction se déroule convenablement. Le mélange eau/DMSO a montré les meilleurs résultats. Nous pensons que cette procédure peut être améliorée en changeant le contre-ion du sel de diazonium utilisé afin de le stabiliser, en faisant intervenir une base pour neutraliser le milieu et en sélectionnant avec soin un catalyseur efficace. Afin de procéder au développement de notre méthodologie, nous avons utilisé la *para*-nitroaniline et notre procédé de diazotation *in-situ* utilisant l'acide méthane sulfonique (Schéma 72).

<sup>113</sup> N.D. Obushak, V.S. Matiychuk, R.Z. Lytvyn, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 936-940.

<sup>114</sup> V.S Matiychuk, N.D. Obushak, R.Z. Lytvyn, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 50-55.



**Schéma 72 : réaction utilisée pour un criblage des conditions réactionnelles.**

N°	Solvant	Solvant	Catalyseur (10 mol %)	Rendement isolé
1	Eau DI / DMSO		Cu(OAc) <sub>2</sub>	32%
2	Eau DI / DMSO	distillé	Cu(OAc) <sub>2</sub>	48% <sup>(1)</sup>
3	Eau DI / DMSO	distillé	Cu(OAc) <sub>2</sub>	37%
4	Eau DI / DMSO	distillé	CuSO <sub>4</sub>	36%
5	Eau DI / DMSO	distillé	CuCl <sub>2</sub>	29%
6	Eau DI / DMSO	distillé	Ru(bipy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	24%
7	Eau DI / DMSO	dégazé	Ru(bipy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	24% <sup>2</sup>
8	DMSO	distillé, dégazé	Ru(bipy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	37% <sup>2</sup>
9	DMSO	distillé, dégazé	Ru(bipy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	29%
10	DMSO	distillé, dégazé	Cu(OAc) <sub>2</sub>	36%
11	Eau DI / Acétone		Cu(OAc) <sub>2</sub>	7%
12	Eau DI / Acétone	dégazé	Cu(OAc) <sub>2</sub>	4%

(1) 10 eq. d'hétérocycle. (2) irradiation lumineuse. DI : Déionisée

**Tableau 16 : Résultats de l'optimisation des conditions réactionnelles.**

Afin d'obtenir des résultats exploitables, un excès en hétérocycle est nécessaire (6-10 eq). Ces travaux d'optimisation montrent qu'un mélange eau/DMSO ou du DMSO seul est plus efficace qu'un mélange eau/acétone (Tableau 16 : N° 11 et 12 ). Aucun des catalyseurs testés ne permet d'obtenir un rendement final satisfaisant (Tableau 16 : N° 4, 5 et 6). D'autres possibilités telles que la modification du contre-ion du sel de diazonium ou l'utilisation d'une autre aniline peuvent être envisagées pour obtenir de meilleurs résultats. Le meilleur rendement obtenu de 48 %, requiert un fort excès de thiophène (Tableau 16 : N° 2), même si ce réactif peut être récupéré en fin de réaction par distillation, les conditions mise en œuvre et les rendements obtenus ne constituent pas une amélioration significative en comparaison des résultats obtenus par le groupe d'Obushak.

De nombreux hétérocycles sont disponibles dans le commerce ou faciles à synthétiser au laboratoire à base de réactifs peu onéreux. Nous avons donc tenté d'optimiser les conditions de la réaction pour d'autres molécules à la géométrie différente ou comportant des fonctions chimiques intéressantes. Voici une liste non exhaustive des molécules cibles pour lesquelles une optimisation des conditions de réaction a été tentée (Schéma 73).

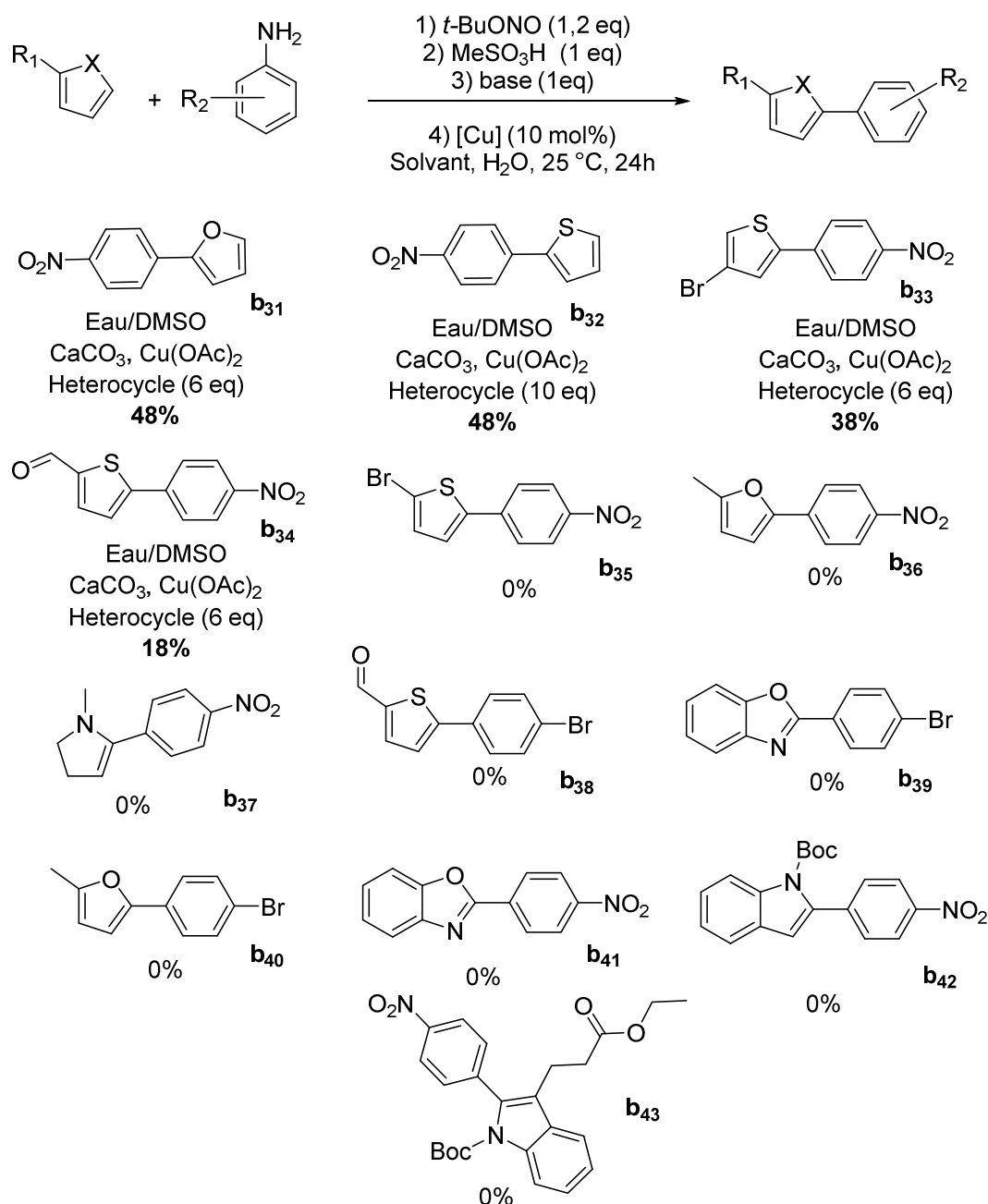


Schéma 73 : Criblage et optimisation des conditions pour plusieurs hétérocycles.

On peut constater que la plupart des hétérocycles utilisés demeurent réfractaires à une C-H arylation directe, que ce soit en catalyse homogène ou hétérogène. Les quelques résultats



positifs obtenus pour les composés **b<sub>31</sub>**, **b<sub>32</sub>**, **b<sub>33</sub>** et **b<sub>34</sub>** peuvent toutefois être améliorés en influant sur des paramètres tels que la température, la nature et la quantité de catalyseur, ainsi que le contre-ion du sel de diazonium.

Dans l'état actuel des choses, les résultats obtenus avec les hétérocycles autre que les pyrroles ne constituent pas une amélioration significative en comparaison des procédés actuellement décrits dans la littérature. Une étude plus approfondie du mécanisme de la réaction et des paramètres mis en jeu pourrait aider à développer de nouvelles méthodologies efficaces pour ce type de réaction.

## **II.5 Conclusion.**

Les recherches que nous avons menées sur la C-H arylation radicalaire utilisant des sels de diazonium nous ont permis de développer une méthodologie pour l'arylation directe de la benzoquinone et de la naphthoquinone avec des anilines. Cette méthodologie fait intervenir en synergie un catalyseur hétérogène comportant des nanoparticules d'oxyde de cuivre sur graphite et l'hydroquinone résiduelle contenue dans le produit commercial. Ce procédé est la première application de la réaction de Meerwein en catalyse hétérogène. Il est facile à mettre en œuvre, fonctionne avec des anilines variées et le catalyseur hétérogène peut être réutilisé avec de bons rendements. Les nanoparticules de cuivre sur graphite ont également montré une bonne activité pour la C-H arylation de pyrroles, ici aussi dans des conditions douces avec des réactifs et catalyseurs peu onéreux. Ces résultats sont prometteurs et ont donné lieu à la naissance de nouveaux projets. L'application et l'adaptation de cette méthodologie à d'autres hétérocycles tels que les furanes et thiophènes se sont avérées moins productives. En effet, les conditions de mise en œuvre des nouveaux procédés ne constituent pas un progrès notable au regard des résultats présents dans la littérature. Toutefois ces travaux sont toujours en cours et nous pensons qu'une meilleure analyse du mécanisme radicalaire peut nous permettre de parvenir à fonctionnaliser ces espèces.



### Chapitre III : développement de nouveaux nanoréacteurs hétérogènes.

Ces travaux ont été réalisés à l'université de Santa Barbara sous la direction du professeur Bruce Lipshutz pendant une durée d'un an.

#### III.1 La catalyse micellaire en milieux aqueux.

La catalyse micellaire permet la réalisation de réactions organiques en milieux aqueux grâce à l'utilisation de micro ou nano-réacteurs.<sup>115</sup> Le phénomène fait intervenir un surfactant qui, pour une concentration donnée, peut s'auto assembler en milieu aqueux sous forme de micelle. Ces espèces sont composées d'une partie hydrophobe et d'une partie hydrophile, en milieu aqueux, la partie hydrophile forme l'extérieur de la micelle alors que la partie hydrophobe forme le cœur. Si des composés hydrophobes **A** et **B** sont présents dans le milieu, il est alors possible que ceux-ci se concentrent au cœur des micelles. On peut ainsi réaliser une réaction chimique entre ces composés **A** et **B** pour générer un produit **C**, la micelle restant inchangée au cours de la manipulation, elle peut donc être considérée comme un catalyseur (Figure 12).

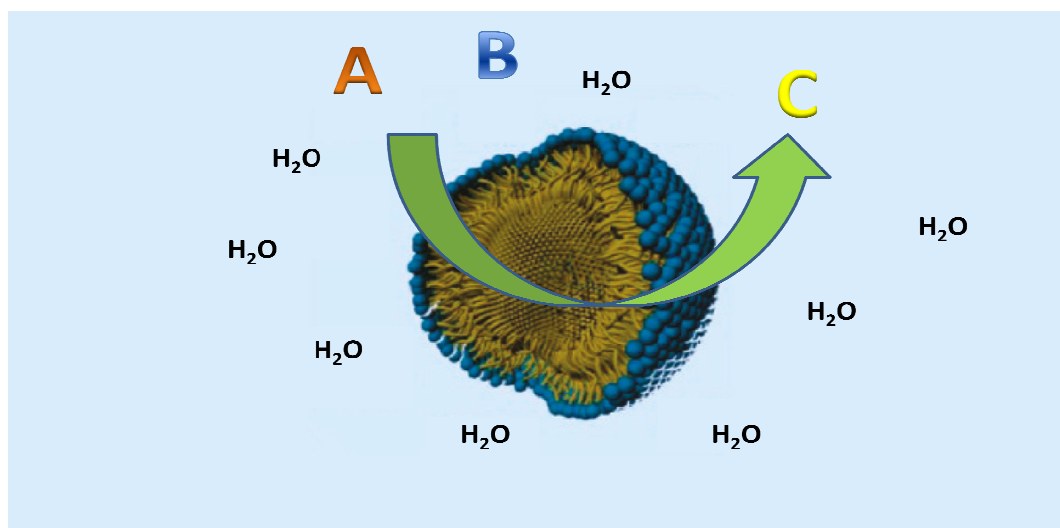


Figure 12 : Principe de la catalyse micellaire en milieux aqueux.

<sup>115</sup> (a) T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7174-7199. (b) M.N. Khan, *Micellar Catalysis*, **2006**, CRC Press: Boca Raton, FL.

La plupart des composés lipophiles ont besoin d'un solvant organique pour permettre une réaction de couplage organométallique. Ce solvant influence fortement le succès ou l'échec d'une réaction chimique. Le groupe du Pr. Bruce Lipshutz a développé différents surfactants permettant la réalisation de couplages organométalliques en milieux aqueux.<sup>116</sup> Non seulement la catalyse micellaire permet la réalisation de ces réactions dans un solvant inoffensif, en condition douce, mais elle permet aussi la réutilisation de la phase aqueuse.<sup>117</sup> En effet, une fois la réaction réalisée, le produit organique peut être récupéré par simple extraction et la solution de surfactant réutilisée pour une autre réaction (Figure 13).



Figure 13 : Procédé de réutilisation de la phase aqueuse.

Un tel processus a pour avantage de réduire la quantité de solvant organique toxique et inflammable lors de la synthèse. De plus, la réutilisation de la phase aqueuse permet d'éviter ou de réduire de façon drastique les problèmes de purification de l'eau en fin de procédé. Enfin, le solvant d'extraction peut lui aussi être réutilisé après distillation. la mise en place de telles méthodologies favorise l'avènement d'une chimie plus responsable.

Malgré ces avantages, on notera que chaque réaction nécessite l'utilisation d'un catalyseur organométallique neuf. Dans un contexte où la diminution de la quantité de métaux de transition utilisée au cours des procédés est souvent mis en avant, l'utilisation de catalyseurs

<sup>116</sup> B.H. Lipshutz, S. Gorail, *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 1.

<sup>117</sup> B.H. Lipshutz, S. Gorail, W.W Yi Leong, B.R. Taft, D.V. Krogstad, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5061-5073.

hétérogènes réutilisables pourrait apporter une nette amélioration à ce procédé. C'est avec ces considérations qu'est né notre projet.

## III.2 Supports carbonés et dérivés pour la catalyse organométallique.

### III.2.1 Objectifs du projet.

Notre objectif est de combiner les connaissances en catalyse hétérogène organométallique du groupe Felpin avec l'expertise de la catalyse micellaire du groupe Lipshutz. L'idée est de développer un catalyseur hétérogène qui soit à la fois un nano réacteur comme les micelles développées par le groupe Lipshutz, mais également un catalyseur solide pouvant être récupéré en fin de réaction, et ainsi être réutilisé. Des systèmes de microréacteurs hétérogènes pour la catalyse métallique ont déjà été synthétisés. Toutefois ces catalyseurs sont très onéreux car ils nécessitent la synthèse de dendrimères<sup>118</sup> ou de supports template très précis.<sup>119</sup> La synthèse de systèmes bon marché pouvant être utilisés à plus grande échelle est donc encore à faire. Nous souhaitons développer un système comportant des surfactants greffés sur un support carboné sur lequel sont adsorbés des nanoparticules métalliques (Figure 14).

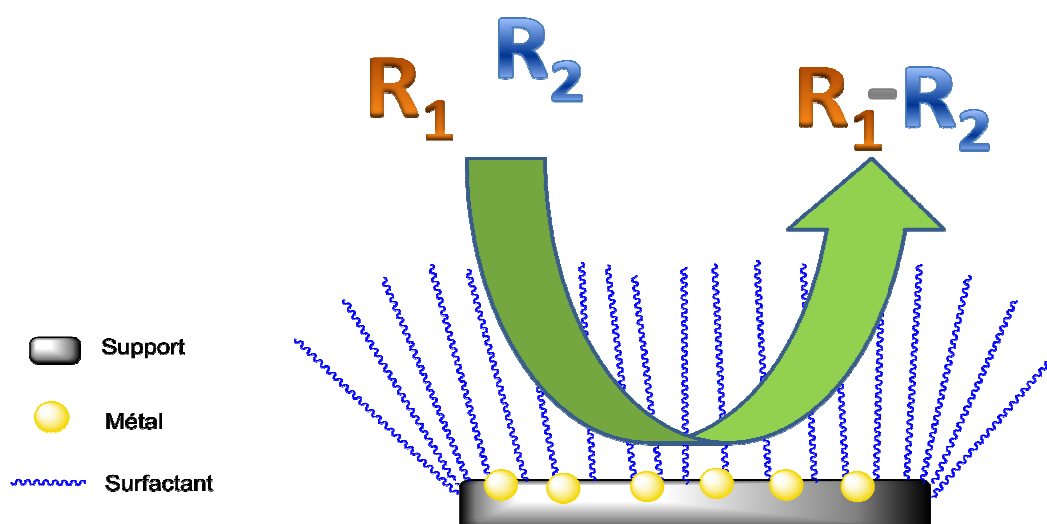


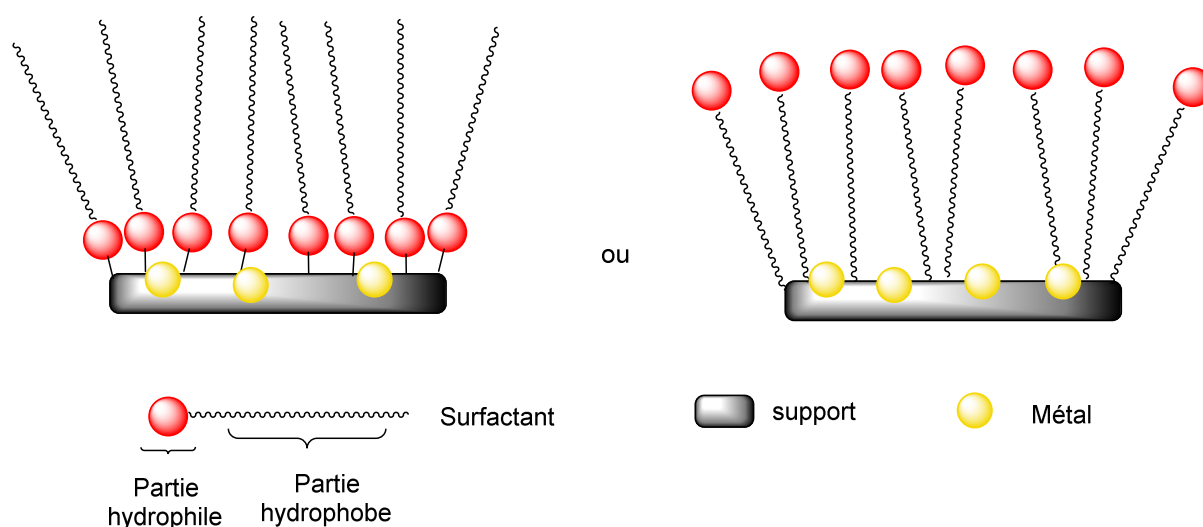
Figure 14 : Schématisation du catalyseur prévu pour le projet.

<sup>118</sup> D. Wang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257 2317– 2334.

<sup>119</sup> J.H. Park, K.M Choi, J.H. Choi, D.K. Lee, H.J. Jeon, H.Y. Jeonga, JK Kang, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11002.

Comme on peut le voir sur la figure 14, nous souhaitons greffer une "forêt" de surfactant autour d'un support carboné afin que les réactifs  $R_1$  et  $R_2$  puissent s'y loger tout en se rapprochant du métal catalysant la réaction présent sur le support. En fin de réaction, le catalyseur peut être récupéré par filtration, lavé, et le produit final récupéré. Si la réaction se fait en milieu aqueux, il y a possibilité de récupérer le produit par simple extraction et de réutiliser la phase aqueuse et le catalyseur en suspension pour une réaction ultérieure. Un tel système est peu onéreux car les matériaux de base sont un support carboné, un surfactant et un sel métallique. Ce catalyseur est plus rigide que des micelles traditionnelles qui ont une dynamique en solution. Il serait donc vraisemblablement moins sensible aux effets de sels pouvant perturber les micelles en phase aqueuse. La rigidité peut par contre poser problème pour l'accession des molécules au cœur du catalyseur. Toutefois, les systèmes de type dendrimère également rigides sont actifs en catalyse organométallique, ce qui nous donne bon espoir quand à la réussite du projet.

Deux possibilités sont alors envisageables compte-tenu de la nature des surfactants disponibles (Figure 15).



**Figure 15 : Possibilités pour la synthèse du catalyseur.**

Première option : Le surfactant est greffé sur le support via sa partie hydrophile et les molécules hydrophobes en solution sont alors attirées vers le catalyseur. Le problème ici peut être une mauvaise suspension du catalyseur dans l'eau et la création d'agréats.

Deuxième option : On greffe le surfactant via sa partie hydrophobe, la partie hydrophile est alors externe, un peu comme une micelle dont le cœur serait constitué du dérivé carboné

supportant le métal. L'avantage ici est vraisemblablement une meilleure dispersion du catalyseur dans la solution aqueuse et une facilité d'accès au métal une fois que les composés ont passé la barrière hydrophile. Le potentiel inconvénient peut être une agglomération du produit sur le catalyseur empêchant l'accès aux réactifs si ce premier est trop hydrophobe.

### III.2.2 Deux supports hétérogènes à base de carbone.

Le graphite ou le charbon actif sont des composés très bon marché. Ils sont parfois d'origine biosourcée et donc renouvelables. Leur insolubilité dans la plupart des solvants rend leur récupération en fin de manipulation très aisée, ce qui facilite le recyclage ou la réutilisation du catalyseur. Il est important de noter que nous n'avons pas souhaité utiliser les nanotubes de carbones à cause de leur potentielle toxicité.<sup>120</sup>

Le charbon actif a la particularité de présenter une structure poreuse. Les pores découlent de l'enchevêtrement désorganisé de feuillets de graphite entrelacés comprenant des défauts de structure (Figures 16 et 17).

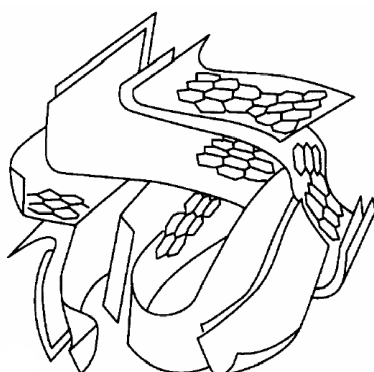


Figure 16 : Structure du charbon actif

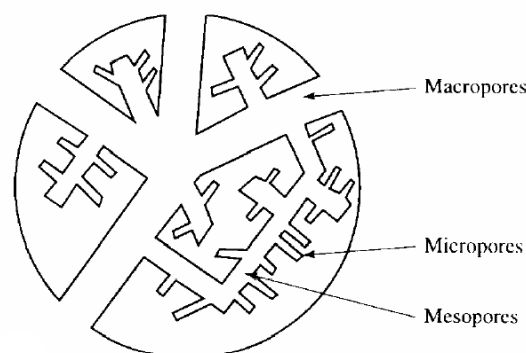


Figure 17 : Structure des pores

L'activité d'un catalyseur métallique supporté sur charbon actif est fortement dépendante de la nature des pores, en effet, l'adsorption de particules métalliques est

<sup>120</sup> (a) C.A. Poland, R. Duffin, I. Kinloch, A. Maynard, W.A.H. Wallace, A. Seaton, V. Stone, S. Brown, W. MacNee, K. Donaldson, *Nat. Nanotechnol.* **2008**, 3, 423-429. (b) D. Georgin, B. Czarny, M. Botquin, M. Mayne-L'Hermite, M. Pinault, B. Bouchet-Fabre, M. Carriere, J.L. Poncy, Q. Chau, R. Maximilien, V. Dive, F. Taran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14658-14659.

différente selon la taille de ceux-ci. Le charbon actif peut parfois grandement augmenter l'activité catalytique, notamment pour l'hydrogénation.<sup>121</sup>

Le graphite présente quand à lui une structure organisée en feuillets superposés liés les uns aux autres par des interactions faibles de type  $\pi$ -stacking (Figure 18).

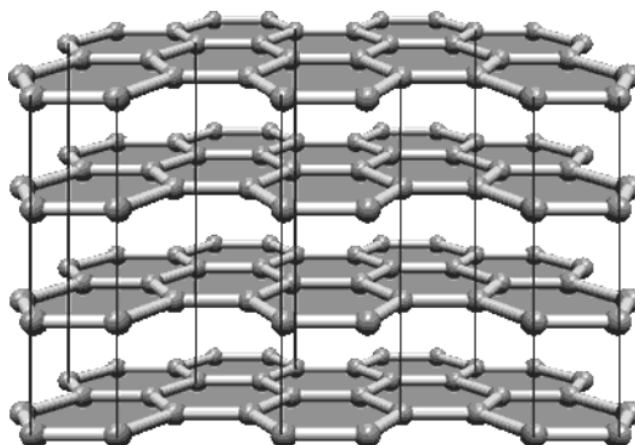


Figure 18 : Structure du graphite.

Il a été démontré qu'un métal peut être adsorbé sur un feuillet de graphite grâce aux interactions coordinantes qui ont lieu entre la surface carbonée et le métal.<sup>122</sup> De fait, c'est un support de choix pour les nanoparticules métalliques.

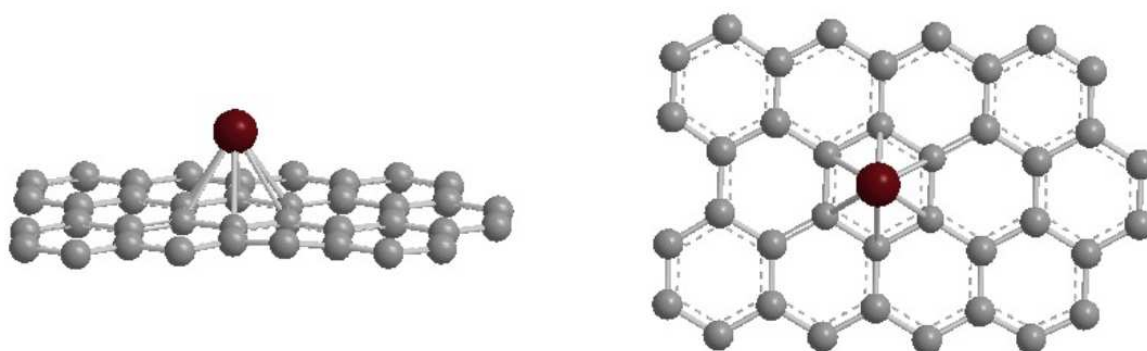


Figure 19 : Adsorption du métal sur un feuillet de graphite.

<sup>121</sup> L. Lemus-Yegres, M.C. Román-Martínez, I. Such-Basáñez, C. Salinas-Martínez de Lecea, *Microporous Mesoporous Mater.* **2008**, 109, 305-316.

<sup>122</sup> H. Valencia, A. Gil, G. Frapper, *J. Phys. Chem.* **2010**, 114, 33, 14141-14153.



Afin d'avoir une bonne adsorption du métal, il faut une grande surface disponible. Il est donc préférable que les feuillets soient les plus isolés les uns des autres, ce qui n'est pas le cas dans la structure du graphite classique. En effet, malgré leur dénomination d'interactions "faibles" les liaisons  $\pi$ -stacking qui maintiennent les feuillets de graphite collés les uns aux autres sont très difficiles à casser. De plus, comme il s'agit d'interactions supramoléculaires, elle peuvent se reconstituer très rapidement.

Ces considérations prises en compte, il nous faut faire un choix de support pertinent qui coïncide avec les objectifs du projet.

### III.2.3 Choix du support.

Malgré les propriétés intéressantes du charbon actif en terme de surface active et de porosité nous avons choisis d'utiliser le graphite. Le groupe Lipshutz avait en effet développé des catalyseurs hétérogènes au cuivre<sup>123</sup> et au nickel<sup>124</sup> sur les deux supports par le passé. La porosité du charbon actif posait des problèmes de caractérisation et pouvait avoir des effets néfastes sur l'activité du catalyseur. Le graphite se présentant en feuillets a une structure plus simple et donc plus exploitable, de plus, le greffage sur surface de graphite est bien connu et caractérisé dans la littérature.<sup>125</sup>

Le graphène est un matériau théorique composé d'une couche unique d'atomes de carbone organisés en structure aromatique idéalement infinie. Le graphène est la brique élémentaire à partir de laquelle sont formés de nombreux matériaux, certains connus depuis très longtemps comme le graphite, d'autres découverts plus récemment comme les nanotubes de carbone ou les fullerènes. Le graphène constitue une des grandes découvertes des 10 dernières années. André Gleim et Konstantin Novoselov ont d'ailleurs été récompensés du

---

<sup>123</sup> (a) B.H. Lipshutz, B.A. Frieman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1259. (b) B. H. Lipshutz, B.R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.

<sup>124</sup> (a) B.H. Lipshutz, P.A. Blomgren, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5819. (b) B.H. Lipshutz, H. Ueda, *Angew Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4492. (c) B.H. Lipshutz, B.A. Frieman, T. Butler, V. Kogan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 800.

<sup>125</sup> (a) R. Sengupta, M. Bhattacharya, S. Bandyopadhyay, A. K. Bhowmicka, *Prog. Pol. Sci.* **2011**, 36, 5, 638-670. (b) E.K. Choi, I.Y. Jeon, S.J. Oha, J.B. Baek, *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 10936-10942. (c) Y. Xu, Z. Liu, X. Zhang, Y. Wang, J. Tian, Y. Huang, Y. Ma, X. Zhang, Y. Chen, *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1275-1279.

prix Nobel de physique en 2010 après avoir réussi à isoler sa structure en 2004.<sup>126</sup> Les progrès et applications utilisant ce composé sont nombreux.

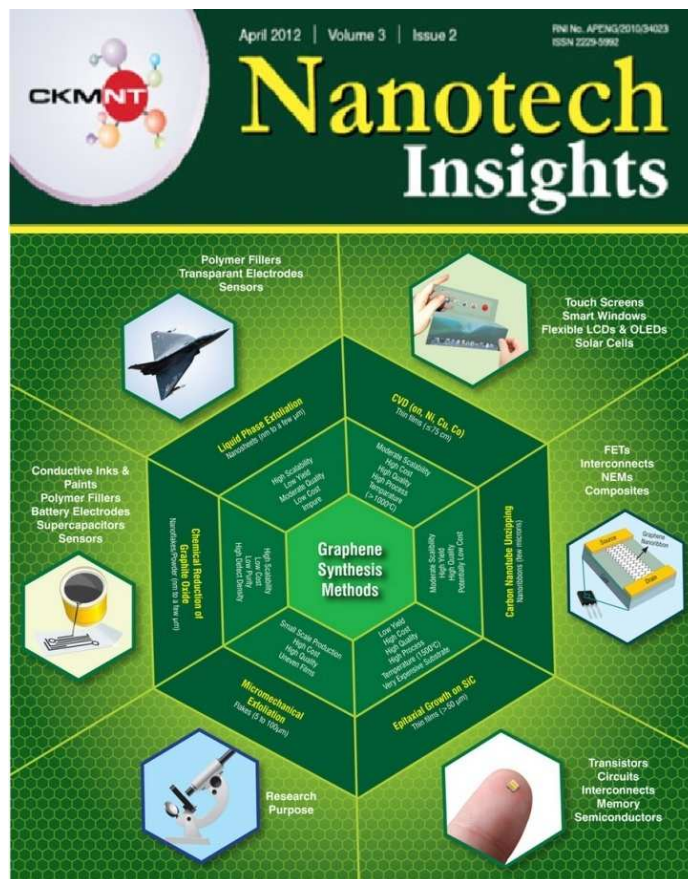


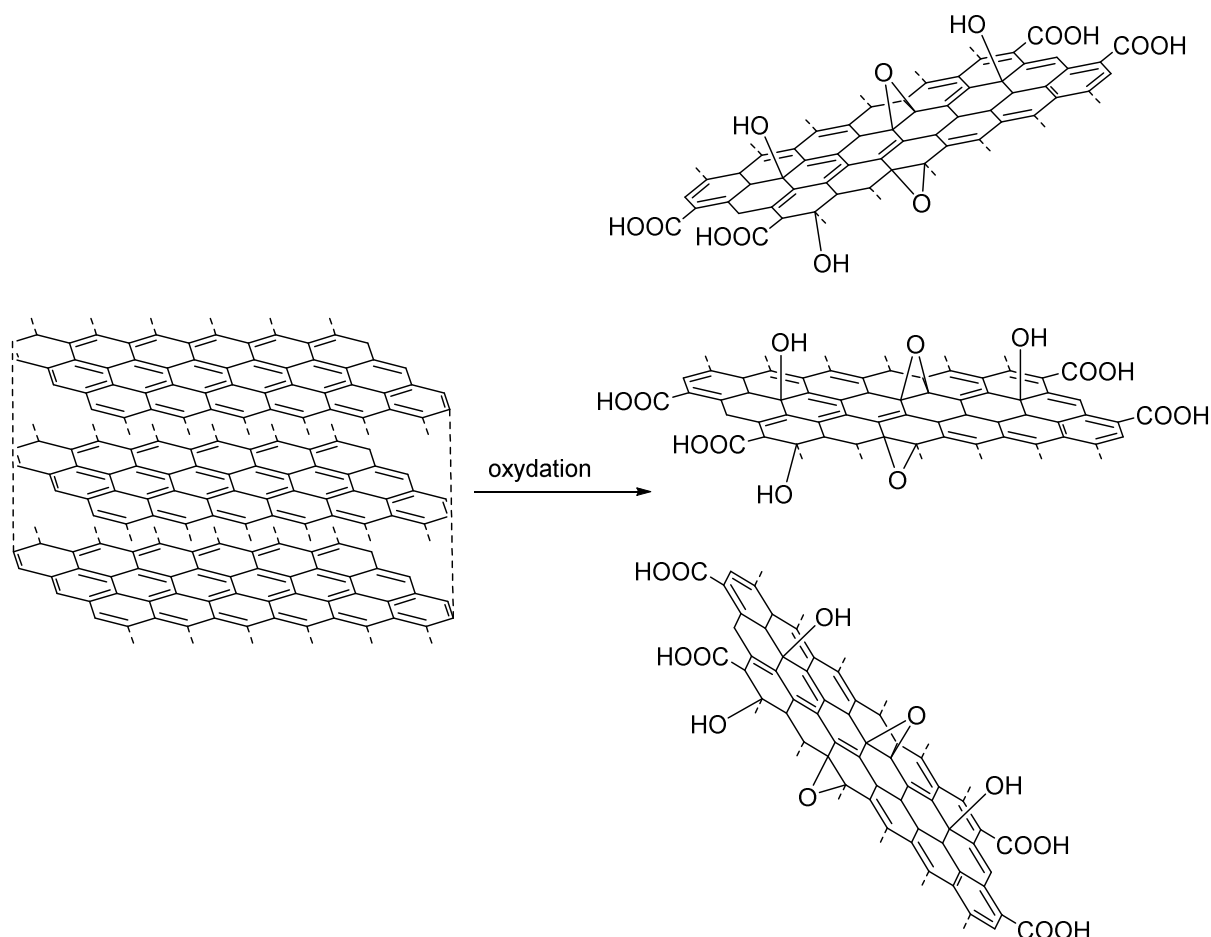
Figure 20 : Couverture de "Nanotech Insights" en avril 2012 présentant diverses utilisations du graphène.

Depuis son isolement et sa caractérisation en 2004 le graphène est devenu l'un des composés les plus utiles pour le secteur des nouvelles technologies, que ce soit en micro et nano électronique, en science des matériaux, nanotechnologie ou en chimie. Il a ainsi fallu développer des méthodes de synthèse pour produire le graphène en plus grande quantité.

Il est en effet très difficile de séparer les feuillets de graphite les uns des autres, cela est dû à leur interaction par  $\pi$ -stacking. De plus, leur insolubilité dans la plupart des solvants conventionnels rend quasi-impossible leur exfoliation. Plusieurs techniques ont été développées pour pallier ce problème. Un des procédés pour obtenir des feuillets de graphène, appelé la voie chimique, consiste à oxyder le graphite en feuillets d'oxyde de

<sup>126</sup> K.S. Novoselov, A.K. Geim, S.V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S.V. Dubonos, I.V. Grigorieva, A. A. Firsov, *Science* **2004**, 306, 666.

graphite. Le procédé pour obtenir l'oxyde de graphite est simple et connu depuis 1859, il a été découvert par Benjamin C. Brodie.<sup>127</sup> Ce composé est obtenu par le traitement de graphite solide avec des oxydants forts. cette oxydation permet de diminuer les interactions  $\pi$ - $\pi$  et ainsi de séparer les feuillets (Schéma 74).

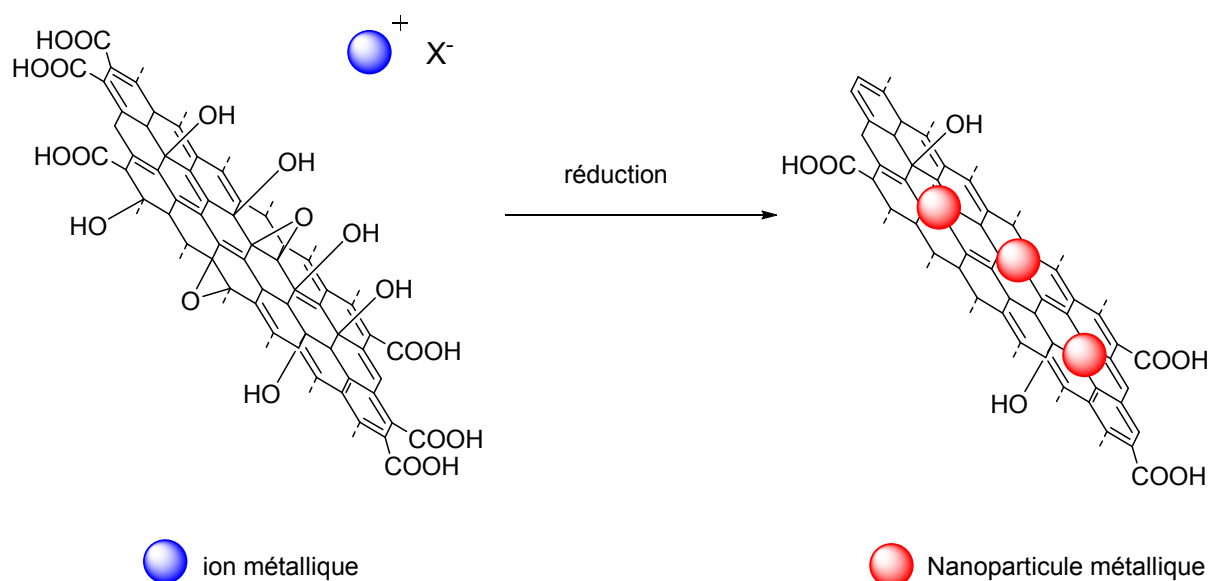


**Schéma 74 : Synthèse de l'oxyde de graphite.**

Ces feuillets ainsi séparés présentent alors des fonctions acide carboxyliques au niveau des extrémités et des fonctions époxyde et alcool au niveau des faces. La dégradation du caractère  $sp^2$  des carbones de la structure réduit grandement les interactions de type  $\pi$ - $\pi$  et les feuillets sont alors aisément séparables. Cela permet l'obtention de suspensions aqueuses d'oxyde de graphite grâce aux interactions hydrogène avec le solvant. Un procédé passant souvent via une réduction permet alors de récupérer les feuillets de graphène plus isolés en solution.

<sup>127</sup> B.C. Brodie, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. **1859**, 49, 249.

L'oxyde de graphite peut être lui même un support pour le  $\text{Pd}^{2+}$  et constituer en soit un catalyseur.<sup>128</sup> Il peut également être réduit et faire office de bon support pour des nanoparticules métalliques et alors être utilisé comme catalyseur hétérogène pour des réactions de couplage. Des procédés existent pour lesquels on réduit simultanément des ions métallique et le GO (Oxyde de graphite) pour former un catalyseur supporté (Schéma 75).<sup>129</sup>



**Schéma 75 : Réduction simultanée du support et du métal pour la synthèse du catalyseur supporté.**<sup>130</sup>

La première étape est donc la synthèse d'un support pouvant accueillir le greffage d'un surfactant. Le GO possède en effet des sites de greffage intéressants grâce aux fonctions alcools, époxydes et acides carboxyliques à sa surface. Un des candidats potentiels pour ce greffage s'avère être le TPGS 750, connu pour considérablement augmenter les rendements de diverses réactions en milieu aqueux (Figure 21).<sup>131</sup>

<sup>128</sup> G.M. Scheuermann, L. Rumi, P. Steurer, W. Bannwarth, R. Mulhept, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8262-8270.

<sup>129</sup> S.H. Kim, G.H. Jeong, D. Choi, S. Yoon, H.B. Jeon, S.M. Lee, S.W. Kim, *J. Colloid. Interface. Sci.* **2013**, 389, 85-90.

<sup>130</sup> Y. Gu, L. Li, W. Yuan, *Appl. Surface. Sci.* **2012**, 261, 753-7580.

<sup>131</sup> B.H. Lipshutz, S. Gorail, A.R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4379.

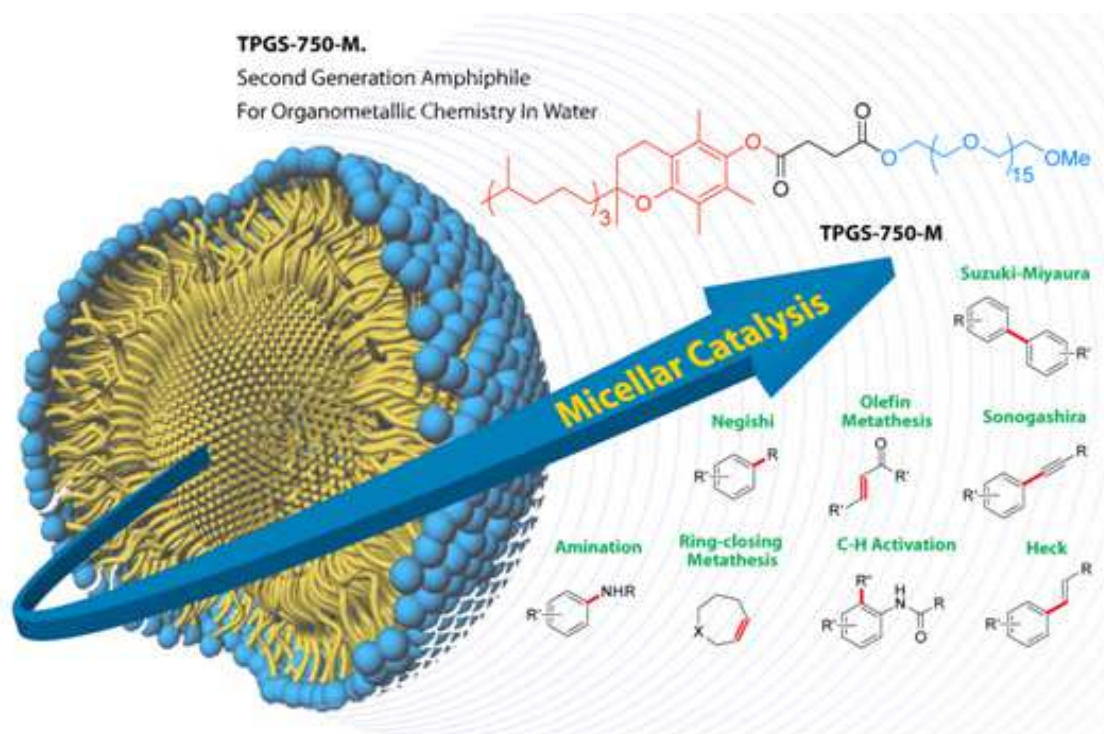


Figure 21 : TPGS-750-M Formule et efficacité pour les couplages organométalliques dans l'eau.

La partie hydrophile du TPGS-750-M est constituée d'une chaîne PEG qui peut être rattachée aux fonctions acides carboxyliques du support. Il faut pour cela synthétiser une version du TPGS sans terminaison méthoxy, ce qui est aisé compte-tenu de la simplicité de la synthèse de ce surfactant.

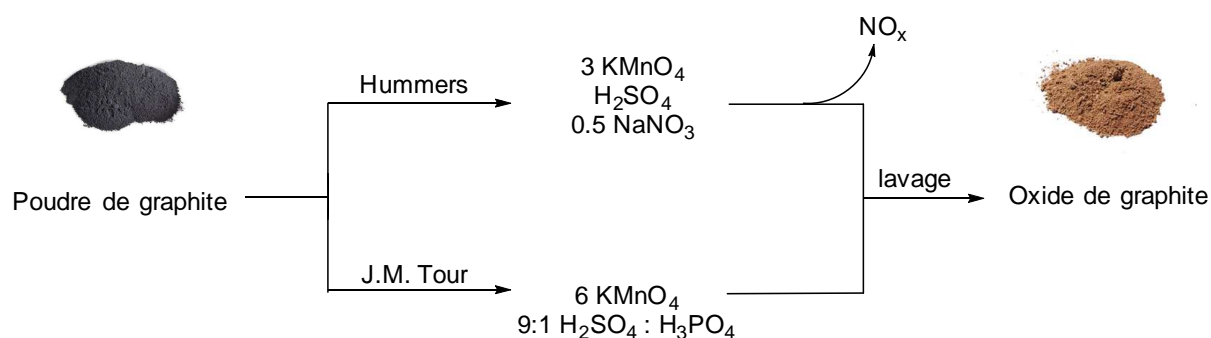
### III.3 Synthèse de solide greffé pour la catalyse, résultats et discussion.

#### III.3.1 Synthèse du support.

Nous avons procédé à la synthèse d'oxyde de graphite via la méthode de James M. Tour<sup>132</sup> car celle-ci utilise des composés moins toxiques et dégage moins de gaz nocifs que la traditionnelle méthode de Hummers (Figure 22).<sup>133</sup>

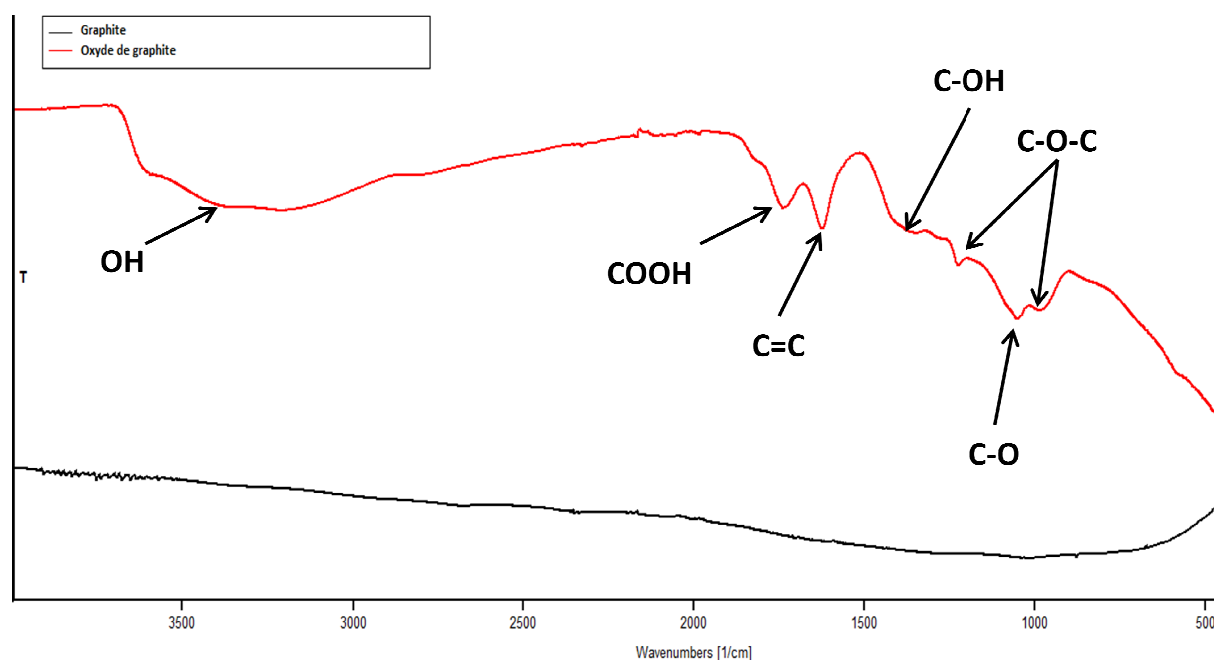
<sup>132</sup> D.C. Marcano, D.V. Kosynkin, J.M. Berlin, A. Sinitskii, Z. Sun, A. Slesarev, L. B. Alemany, W. Lu, J.M. Tour, *ACS Nano*. **2010**, 4, 8, 4806-4814.

<sup>133</sup> W.S. Hummers, R.E. Offeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6, 1339.



**Figure 22 : Méthode de Hummers et de J.M Tour pour la synthèse d'oxyde de graphite.**

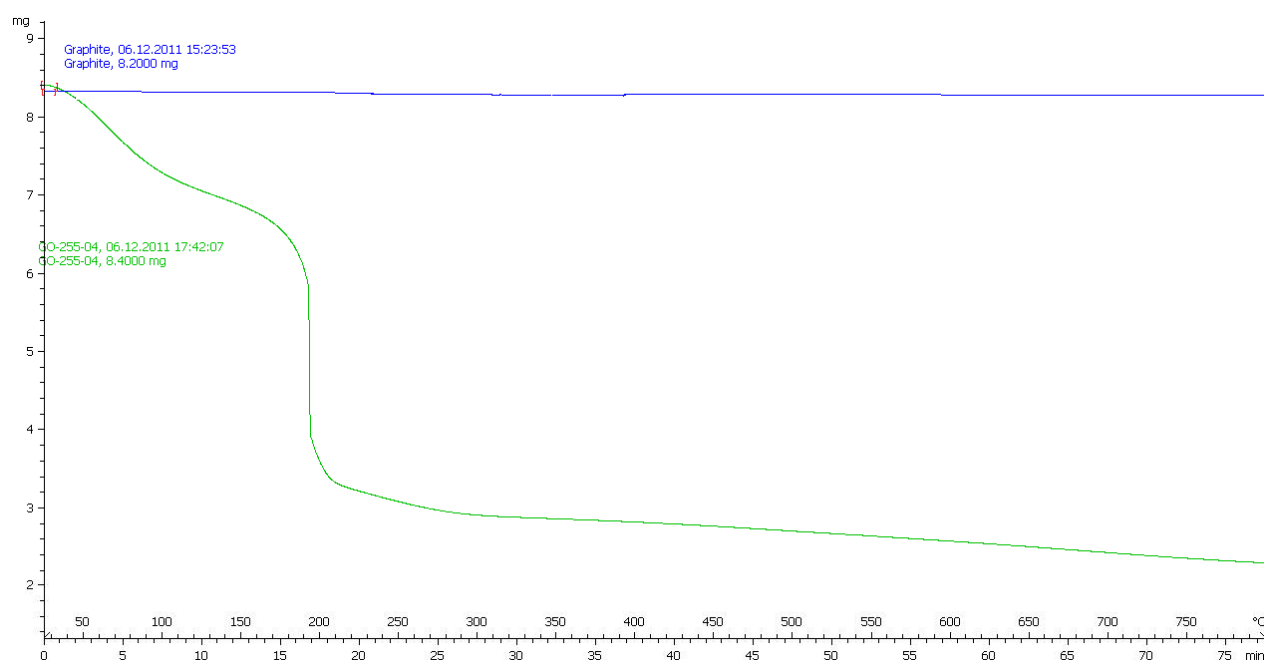
Toutefois, pour obtenir la poudre de GO sans résidu acide ou oxydant, le procédé de lavage par suspension et filtrations successives peut prendre jusqu'à dix jours. Nous avons donc procédé à la mise en place d'une nouvelle méthode par lavage, sonication et centrifugation successives. Le surnageant comportant les impuretés est ainsi séparé beaucoup plus rapidement et l'obtention d'une poudre d'oxyde de graphite pure se voit alors réduite à trois jours. Cette poudre de GO a été caractérisée par spectroscopie infra rouge (Figure 23).



**Figure 23 : Comparaison entre les spectres IR de la poudre de graphite (noir) et l'oxyde de graphite (rouge)**

La bande large entre  $3700$  et  $2800 \text{ cm}^{-1}$  est attribuée aux élongations de groupes hydroxyles, la bande à  $1720\text{-}1710 \text{ cm}^{-1}$  correspond aux acides carboxyliques. Les vibrations à  $1610\text{-}1630 \text{ cm}^{-1}$  résultent des liaisons  $\text{C}=\text{C}$  de la région  $\text{sp}^2$  non oxydée. La légère Bande à  $1300\text{-}1400 \text{ cm}^{-1}$

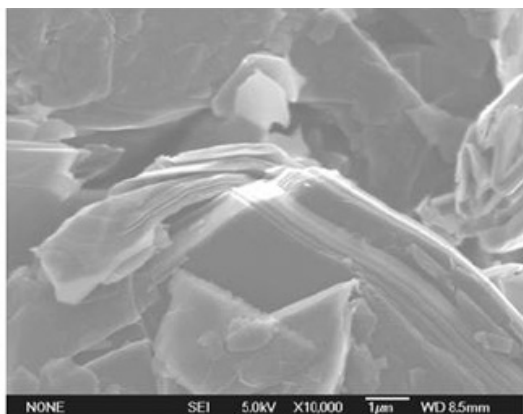
<sup>1</sup> représente les vibrations de déformation C-OH. La vibration à  $1050\text{ cm}^{-1}$  est due aux fonctions C-O. Enfin, les fonctions époxydes sont représentées par les bandes à  $1220\text{ cm}^{-1}$  pour l'inclinaison et  $980\text{ cm}^{-1}$  pour l'élongation. Ces données corroborent les résultats obtenus dans la littérature.<sup>134</sup> Le spectre IR de la poudre obtenue après lavage montre bien l'apparition de fonction époxydes, alcools et acides carboxyliques sur le support solide. De plus, la poudre marron claire est aisée à mettre en suspension dans l'eau alors que la poudre de graphite est peu dispersée. Ces informations ont été confirmées par ATG-MS (Figure 24).



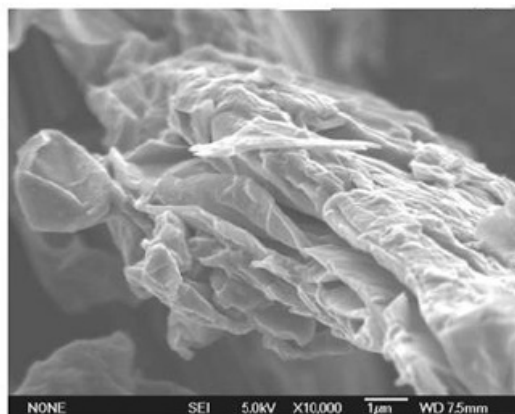
**Figure 24 : Analyses en ATG de la poudre de graphite (bleu) et de l'oxyde de graphite (vert).**

On remarque en effet sur la courbe ATG du graphite qu'aucune perte de masse n'est observée, ce qui n'est pas surprenant vu la stabilité thermique du composé. L'oxyde de graphite commence quant à lui par perdre de l'eau jusqu'à  $150\text{ °C}$  environ puis perd les fonctions époxydes, alcools et acides carboxyliques entre  $180\text{ °C}$  et  $220\text{ °C}$ , ce qui engendre une perte de masse significative (environ 40% de la masse de départ), ceci est confirmé par les données en spectrométrie de masse relié à la sortie ATG. Des images TEM ont également été réalisées afin de constater le changement de structure (Figure 25).

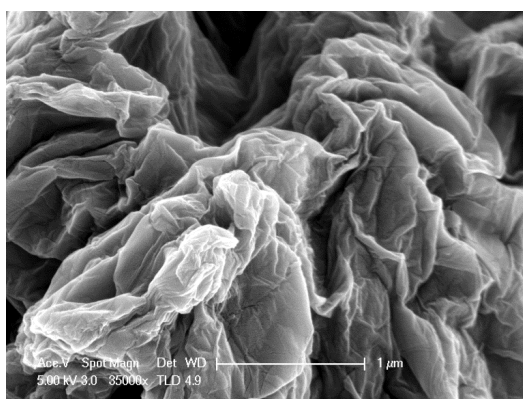
<sup>134</sup> M. Acik, G. Lee, C. Mattevi, M. Chhowalla, K. Cho, Y.J. Chabal, *Nature. Mat.* **2010**, 9, 840-845.



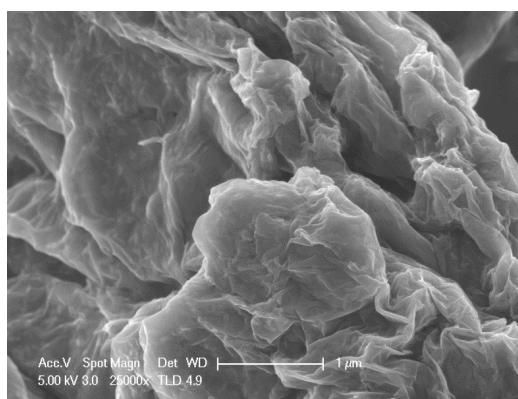
(a) Graphite



(b) oxyde de graphite



(c) oxyde de graphite



(d) oxyde de graphite

**Figure 25 : Comparaison des structures du graphite et de l'oxyde de graphite obtenu dans la littérature<sup>135</sup> (a et b) et au laboratoire (c et d).**

On remarque en effet que la structure du graphite se visualise bien en TEM par un entremêlement de feuillets (a) alors que l'oxyde de graphite se présente sous une forme beaucoup plus désorganisée (b, c et d). Les données obtenues montrent bien la synthèse d'oxyde de graphite, cela corroboré par les données de la littérature.<sup>126</sup> Une fois ce support obtenu, il faut procéder au greffage!

<sup>135</sup> S. You, S.M. Luzan, T. Szabo, A.V. Talyzin, *carbon*. **2013**, 52, 171-180.



### III.3.2 Greffage de chaines PEG sur l'oxyde de graphite.

Avant de tenter le greffage d'un surfactant, il faut vérifier que nous pouvons bien greffer des chaines PEG sur le support. Ces chaines sont le point d'attache le plus simple et elles sont communes à la plupart des surfactants utilisés par le groupe Lipshutz. Nous avons donc procédé à la synthèse de deux types d'oxydes de graphite greffés avec des chaines MPEG. Le GO-PEG750-M et le GO-PEG2000-M sont greffés respectivement avec des chaines MPEG de poids moléculaire 750 ou 2000 via une estérification (Schéma 76).

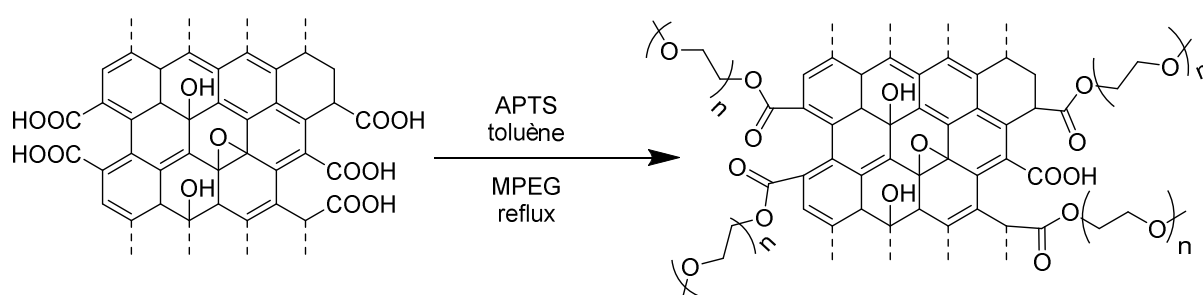
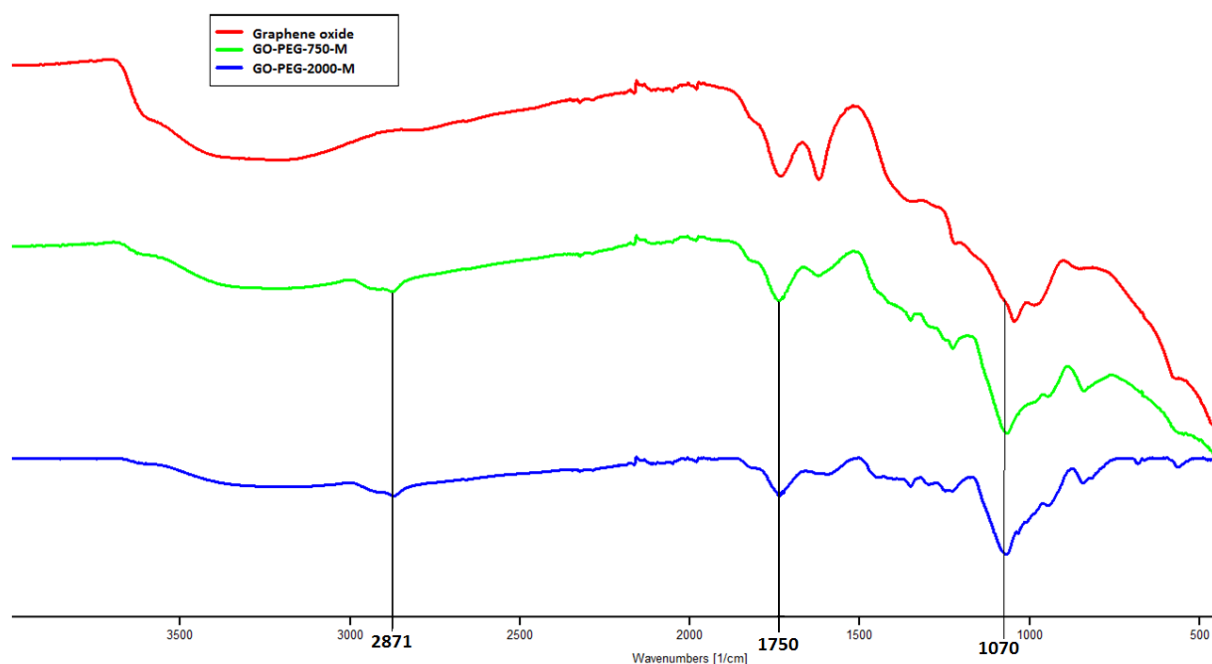


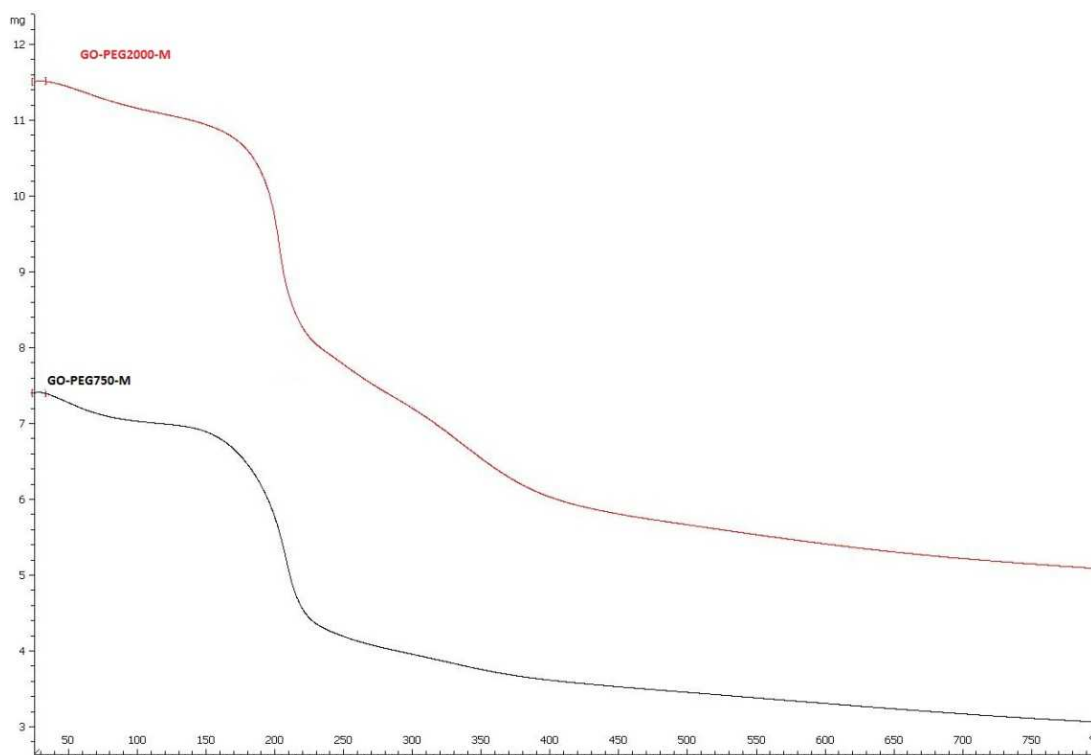
Schéma 76 : Synthèse des GO-PEG.

Le procédé de synthèse, relativement simple, fait appel à une estérification et a donné de bons résultats. La poudre obtenue reprend une couleur noire mate et reste facile à suspendre en milieu aqueux. Un gain de masse est observé une fois le produit propre et sec, ce qui tend à confirmer nos espérances. Nous ne pouvons conclure quant au taux de greffage suite à ce gain de masse car une partie du solide reste piégée dans le fritté. Des analyses ont été réalisées pour montrer le greffage sur support. Comme ces solides sont insolubles dans la plupart des solvants, nous avons eu recours à des techniques d'analyses similaires à celles utilisées pour le GO (Figures 26 et 27).



**Figure 26 : Spectre IR en ATR du GO (rouge), GO-PEG-750-M (vert) et GO-PEG-2000-M (bleu).**

La première chose que nous pouvons remarquer est une nette diminution de la bande OH correspondant notamment aux acides carboxyliques et une augmentation de la bande à  $1750\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux esters. Ce qui tend bien à montrer que l'estérification a bien eu lieu. On a également l'apparition d'une bande à  $1070\text{ cm}^{-1}$  que l'on retrouve sur les spectres des MPEG correspondant à la bande d'élongation C-O des éthers. On observe enfin l'apparition d'une légère bande à  $2871\text{ cm}^{-1}$ , également présente sur les spectres de MPEG correspondant aux elongations CH. Les analyses par ATG ont montré une différence avec le GO (Figure 27).

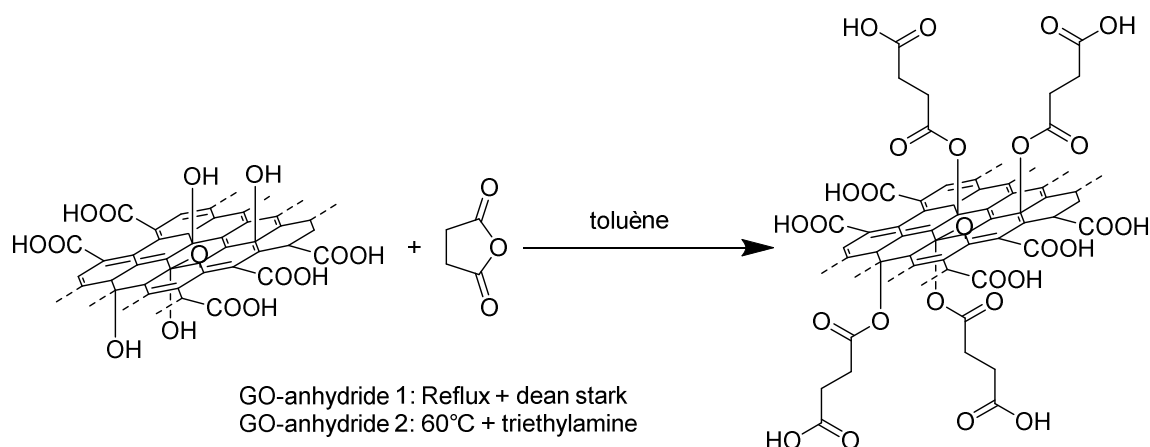


**Figure 27 : Analyse ATG du GO-PEG2000-M (rouge) et du GO-PEG-750-M (noir).**

On peut voir sur les figures ATG que, de manière similaire au GO, on a une première perte de masse entre 180°C et 220°C correspondant à la perte des fonctions OH, époxyde et aux fonctions acides carboxyliques résiduelles. Cette perte est nettement plus réduite que celle observée pour le GO, ce dernier perd en effet près de 50% de sa masse lors de cet épisode. On observe ensuite une seconde perte de masse entre 220°C et 500°C qui constitue la perte des fonctions polymères et ester présentent sur le solide, cela confirmé par les fragments observés en spectrométrie de masse.<sup>136</sup> Cette diminution n'est pas observée dans le cas du GO seul. Les chaînes PEG ont donc vraisemblablement bien été greffées à la structure.

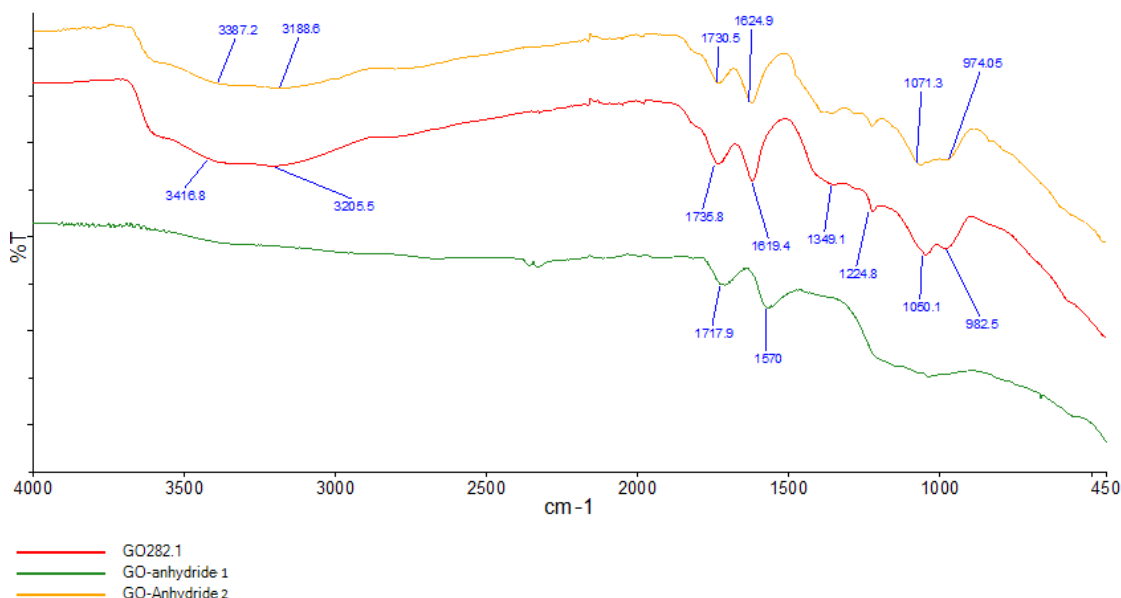
Pour augmenter le taux de greffage sur le solide, nous pensons tirer partie des fonctions alcool sur les faces des feuillets d'oxyde de graphite, en effet, selon les études réalisées sur jusqu'à présent, les fonctions acides carboxyliques sont majoritairement présentes sur les extrémités des feuillets, ce qui limite considérablement le taux de greffage. Pour pallier ce problème nous avons pensé faire réagir un anhydride d'acide sur le GO afin de substituer les fonctions alcool par des fonctions acides carboxyliques (Schéma77).

<sup>136</sup> O.O. Adebayo, M. Munson, M.W. Bamidele, *Res. J. Appl. Sci. Eng. Technol.* **2013**, 5, 7, 2332-2339.



**Schéma 77 : Ajout d'anhydride sur les fonctions alcool pour augmenter le taux de greffage.**

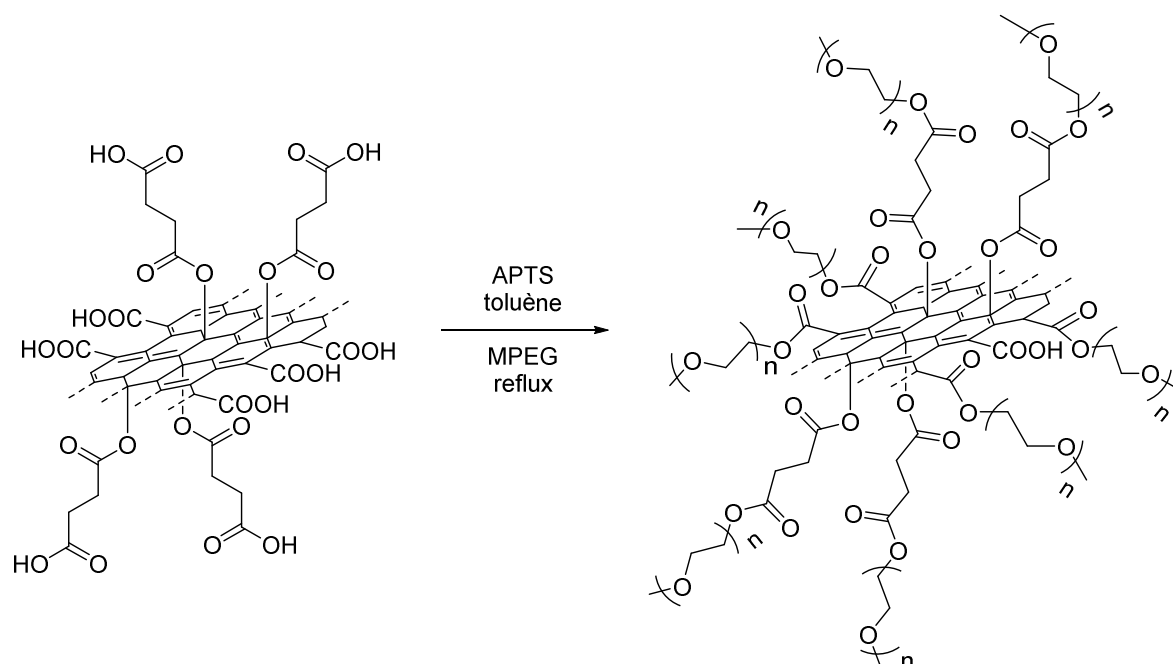
Le premier est réalisé sous reflux de toluène avec un Dean Stark, l'autre à 60°C en présence de triméthylamine.



**Figure 28 : Spectres IR du GO (rouge), du GO-Anhydride 1 (vert) et GO-Anhydride 2 (orange)**

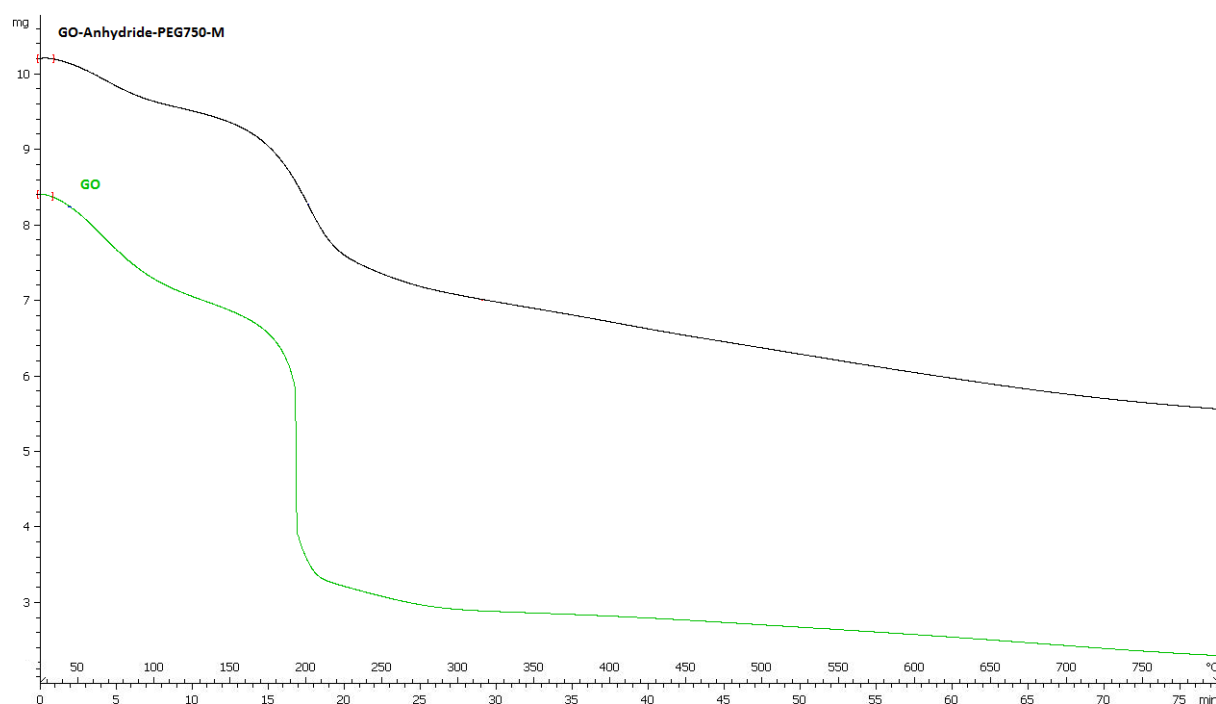
Les analyse IR montrent que le GO-Anhydride 1 semble avoir perdu la plupart des fonctions alcool et acide carboxylique, cela peut-être dû à une trop forte température. En effet, le GO est connu pour parfois se réduire thermiquement. Toutefois, ce procédé nécessite des températures beaucoup plus élevées que celles d'un reflux de toluène. Le GO-Anhydride 2 semble quant à lui avoir une structure relativement proche du GO d'origine. Les fonctions greffées n'étant pas significativement différentes du solide d'origine, nous ne pouvons conclure quant au greffage de nouvelles fonctions acides carboxyliques. La seule indication concernant un changement de structure était confirmée par un changement de couleur du

solide de marron à noir. Nous avons donc tenté de greffer des chaines PEG sur le solide généré afin de savoir si le taux de greffage est amélioré (comparaison des Schéma 76 et 78).



**Schéma 78 : Greffage des fonctions MPEG sur le GO-Anhydride 2.**

Après ce greffage, le spectre IR montre plutôt une perte de fonctionnalités. Il semble alors que rien n'ait été greffé. Cette information a été confirmée par ATG-MS (Figure 29).



**Figure 29 : Courbe ATG du GO (vert) et du GO-Anhydride-PEG750-M**

On peut observer que malgré la masse de départ assez importante de solide placé en ATG, le GO-Anhydride-PEG750-M ne perd qu'une faible partie de sa masse, de plus, les pertes observées à partir de 220°C avec le spectromètre de masse ne présentent pas de fragments appartenant aux chaînes PEG. D'autres tentatives pour greffer un anhydride ont été réalisées mais sans plus de succès. Nous avons toutefois réussi à synthétiser du GO et deux dérivés, Le GO-PEG750-M et le GO-PEG2000-M. Une fois ces trois solides en main, il faut vérifier leurs effets sur des réactions de couplages organométalliques.

### III.4 Effet du GO et dérivés sur les réactions de couplages organométalliques.

#### III.4.1 Réaction de métathèse des oléfines

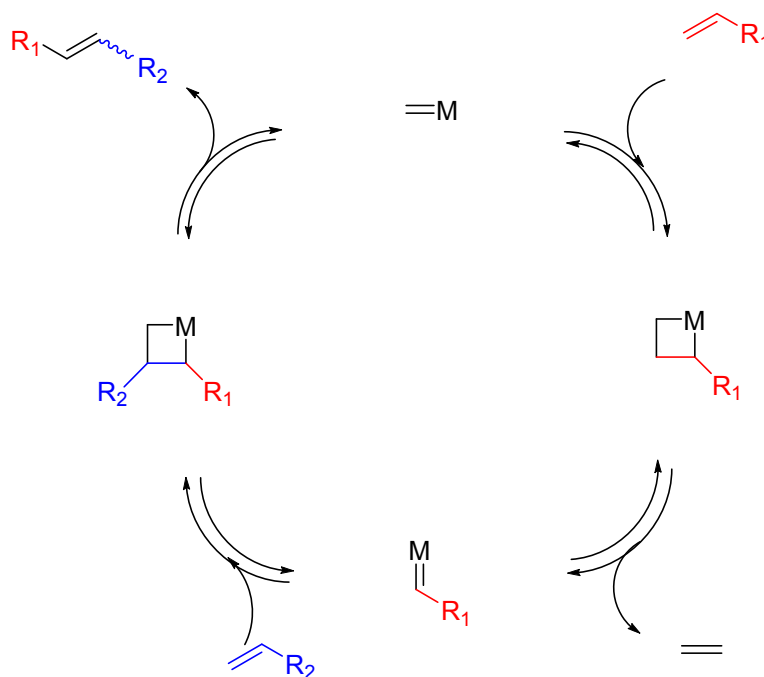
La métathèse des oléfines est une réaction permettant un couplage carbone-carbone  $sp^2$ - $sp^2$  entre deux alcènes. Elle est facile à mettre en œuvre et est maintenant bien comprise grâce aux travaux d'Yves Chauvin, Robert H. Grubbs<sup>137</sup> et Richard R. Schrock<sup>138</sup> en raison de leur découvertes de catalyseurs efficaces et de l'élucidation du mécanisme de cette réaction.<sup>139</sup> Le prix Nobel de chimie leur a d'ailleurs été conjointement attribué en 2005. Le mécanisme de Chauvin implique une cycloaddition [2+2] d'un alcène avec un métal-alkylidène composé d'un métal de transition et d'un carbène (Schéma 79).

---

<sup>137</sup> T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18.

<sup>138</sup> (a) R.R. Schrock, *Science*. **1983**, 219, 13 (b) J. Feldman, R.R. Schrock, *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, 39, 1.

<sup>139</sup> J.L. Hérisson, Y. Chauvin, *Die Makromolekulare Chemie*. **1971**, 141, 1, 161-176.



**Schéma 79 : Mécanisme de la métathèse des alcènes.**

On forme ainsi un métallacyclobutène qui pourra évoluer, soit vers la régénération du produit de départ, soit vers la formation d'un nouveau métal-alkylidène comportant alors le groupe  $R_1$ . La réaction avec une nouvelle oléfine permet de générer le second métallacyclobutène comportant les groupes  $R_1$  et  $R_2$  qui pourra évoluer vers la formation du produit de métathèse croisée. Le cycle catalytique passe donc par une succession d'équilibre et la finalité dépend fortement des groupes  $R_1$  et  $R_2$ . Cette réaction a connu des applications dans l'eau,<sup>140</sup> les liquides ioniques<sup>141</sup> ou les fluides supercritiques<sup>142</sup> afin de la rendre plus éco-compatible.<sup>143</sup> Les principaux catalyseurs sont ceux de type Grubbs<sup>144</sup> et Schrock,<sup>145</sup> qui sont efficaces et dont l'activité a suffisamment été étudiée pour donner aux chimistes une bonne connaissance des mécanismes mis en jeu.

<sup>140</sup> (a) J. Tomasek, J. Schatz, *Green. Chem.* **2013**, 15, 2317-2338. (b) A. Michrowska, Ł. Gułajski, Z. Kaczmarska, K. Mennecke, A. Kirschning, K. Grela, *Green. Chem.* **2006**, 8, 685-688.

<sup>141</sup> M. Ajam, *metathesis and hydroformylation reactions in ionic liquids*. **2005**, University of Johannesburg.

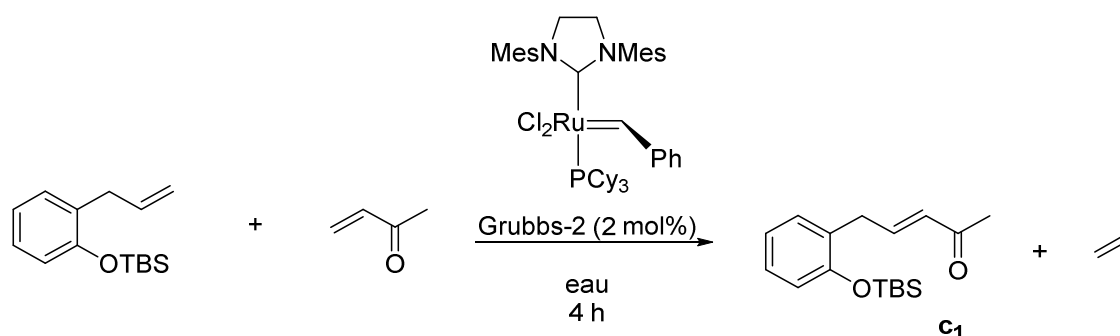
<sup>142</sup> A. Fürstner, L. Ackermann, K. Beck, H. Hori, D. Koch, K. Langemann, M. Liebl, C. Six, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 37, pp 9000-9006.

<sup>143</sup> V. Dragutan, A. Demonceau, I. Dragutan, E.S. Finkelshtein, *Green Metathesis Chemistry: Great Challenges in Synthesis, Catalysis and Nanotechnology*. **2010** Springer.

<sup>144</sup> (a) P. Schwab, M.B. France, J.W. Ziller, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2039-2041. (b) P. Schwab, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100-110.

<sup>145</sup> (a) R.R. Schrock, J.S. Murdzek, G.C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875-3886. (b) G.C. Bazan, J.H. Oskam, H.N. Cho, L.Y. Park, R.R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6899-6907. (c) D.H. McConville, J.R. Wolf, R.R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4413-4414.

La réaction de métathèse des alcènes n'est vraisemblablement pas destinée à être exploitée pour la réalisation du projet final car elle n'a à ce jour pas de version catalysée par des nanoparticules métalliques. Ceci dit, il est toujours possible de greffer un ligand sur le support. Toutefois cette réaction est un bon indicateur d'un effet template pour vérifier l'activité des solides synthétisés en tant que nano-réacteurs. En effet, la métathèse a été étudiée pour de nombreux exemples pour le développement de micelles actives pour les couplages en phase aqueuse.<sup>146</sup> Une réaction modèle bien connue du groupe est celle du couplage entre le 2-allylphénol protégé et la méthylvinylcétone. C'est celle que nous avons utilisée pour nos premiers tests (Schéma 80, Tableau 17).



**Schéma 80 : Réaction utilisée pour les tests de réaction en phase aqueuse.**

Additif (75mg)	Rendement isolé (%)
/	55
Graphite	39
Graphite + MPEG-750	41
MPEG-750	56
GO	70
GO + MPEG	74
GO-PEG-750M	85
GO-PEG-2000M	80
GO (réutilisé)	79
GO-PEG-750M (réutilisé)	91

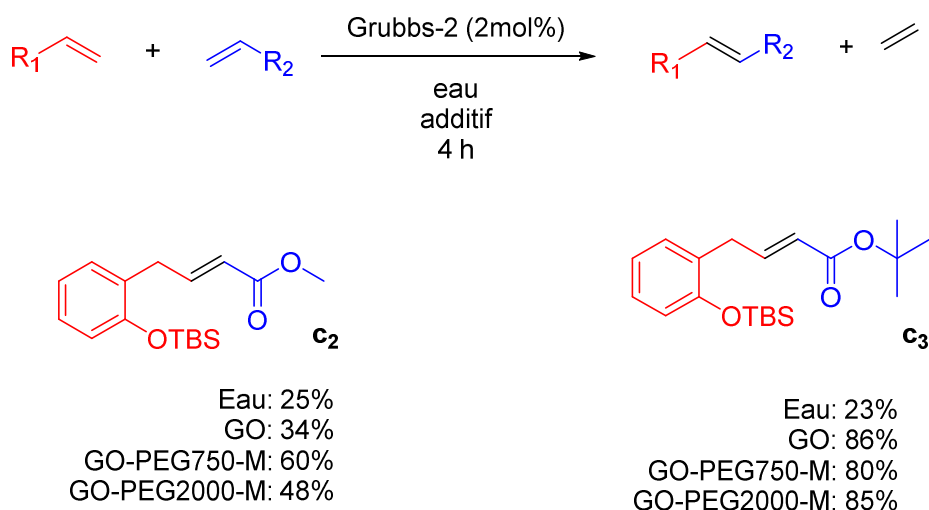
**Tableau 17 : Blancs et essais des solides obtenus pour la réaction de métathèse.**

Les premiers tests se sont avérés très concluant. En effet, nous avons observé une augmentation substantielle du rendement de la réaction (de 55% dans l'eau pure à 85% avec

<sup>146</sup> K. Voigtritter, S. Ghorai, B.H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4697-4702.

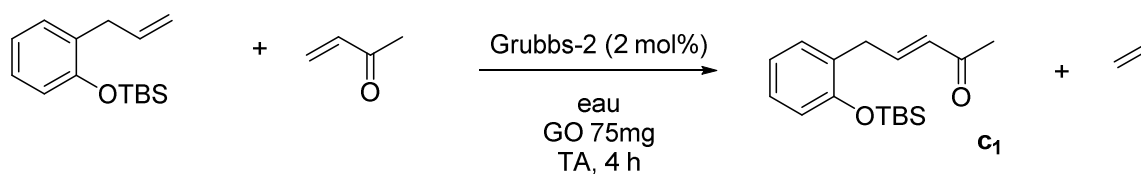


le GO-PEG750-M). Cela non seulement avec les solides greffés mais étonnamment aussi avec l'oxyde de graphite. Une réutilisation du GO-PEG-750M après une première réaction montre que celui-ci n'a pas perdu de son activité. Des tests sur d'autres composés ont alors été réalisés (Figure 30).



**Figure 30 : Réaction de métathèse avec des acrylates.**

Ici, une augmentation modeste de 23 % a été observée pour le couplage avec l'acrylate de méthyle en utilisant le GO-PEG-750M. La forte augmentation observée pour l'acrylate de tertibutyle, acrylate plus hydrophobe tend à confirmer nos espérances quant à l'activité du solide en tant que catalyseur. L'augmentation de rendement avec le GO continuant de nous intriguer, nous avons voulu vérifier que ce n'est pas l'action des fonctions acides carboxyliques qui produit une catalyse acide de la réaction de métathèse.<sup>147</sup>



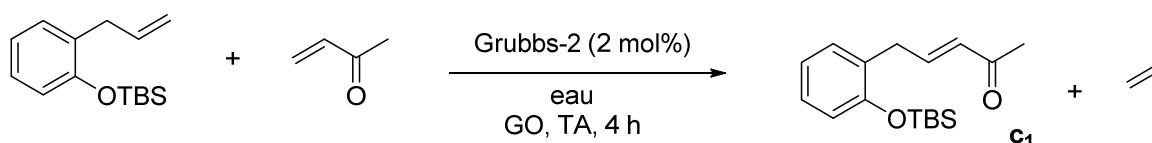
**Schéma 81 : Réaction utilisée pour vérifier l'influence du pH**

pH	Rendement isolé (%)
2 (acide acétique)	81
11 (NaOH)	25
7	83

**Tableau 18 : Rendement de la réaction en fonction du pH**

<sup>147</sup> H. Balcar, A. Dosedlova, B. Matyska, *J. Mol. Catal.* **1987**, 41, 3, 367-374.

On peut observer que les rendements en milieu fortement acide et neutre sont de même nature, vraisemblablement, l'influence des groupements acides carboxyliques semble assez négligeable. La même réaction a été réalisée dans l'eau en milieu acide, sans ajout de GO, on observe bien une augmentation de rendement (de 23 à 33%) mais celle-ci est bien inférieure à celle observée avec nos additifs. Ces résultats encourageants étaient assez inattendus, en effet, l'augmentation du rendement avec la seule présence d'oxyde de graphite semblait prometteuse. Afin de tenter de comprendre cette dernière donnée nous avons procédé à une étude sur l'effet de la concentration du GO (Schéma 82, Tableau 19).



**Schéma 82 : Réaction utilisée pour l'étude de l'effet de la concentration en GO.**

Masse de GO-PEG-750 pour 1mL d'eau		Conversion (%)
75mg	NMR	90%
	GC	90%
50mg	NMR	94%
	GC	93%
25mg	NMR	97%
	GC	97%

**Tableau 19 : Rendement en fonction de la concentration en GO**

La concentration du GO ne semble pas avoir une grande influence sur la conversion du produit initial, du moins pas pour cette réaction en particulier. Quelques soient les conditions, de très bons rendements sont observés.

Après obtention de ces résultats encourageants concernant la réaction de métathèse, nous souhaitons vérifier quelle est l'activité catalytique du GO et de ses dérivés pour d'autres couplages organométalliques.

### III.4.2 Borylation de Miyaura.

La borylation de Miyaura permet la création d'une liaison carbone bore entre le  $B_2pin_2$  (bis(pinacolato)dibore) et un halogénure d'aryle où une oléfine halogénée. Cette réaction, catalysée au palladium, a un bon potentiel pour le projet. En effet, elle a déjà connu des applications en catalyse hétérogène, mais à ce jour uniquement avec des ligands greffés.<sup>148</sup> Un système tel que celui envisagé dans le projet peut donc potentiellement être innovant pour ce type de couplage. De plus c'est une réaction bien connue du groupe.<sup>149</sup>

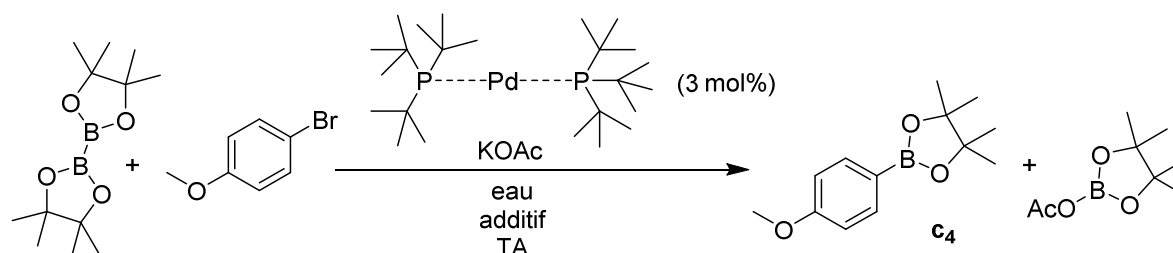


Schéma 83 : Réaction test pour la borylation de Miyaura

Additif	/	Graphite	MPEG	Graphite + MPEG	GO	GO-PEG750-M	GO +MPEG	TPGS750M
Rendement isolé (%)	57	36	70	31	64	82	39	71

Tableau 20 : Rendement en fonction de l'additif utilisé pour la borylation de Miyaura.

Ici aussi, les tests se sont avérés très concluants. On observe également un effet légèrement positif sur le rendement lorsqu'on ajoute simplement l'oxyde de graphite (64% en opposition à 57% dans l'eau seule). Le MPEG seul semble aussi aller dans le même sens (70%), toutefois le meilleur résultat a été obtenu avec le GO-PEG750-M (82%). Le rendements observé est comparable avec celui obtenu avec le TPGS-750M, surfactant utilisé pour sa capacité à s'auto assembler en micelles qui constituent des nano-réacteurs en solution aqueuse. La réaction a été réalisée dans les mêmes conditions expérimentales pour vérifier ces données (71%). Un autre essai avec un partenaire plus hydrophobe a aussi été réalisé.

<sup>148</sup> S. Kawamorita, H. Ohmiya, T. Iwai, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 36, 8363-8366.

<sup>149</sup> B.H. Lipshutz, R. Moser, K.R. Voigtritter, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 691-695.

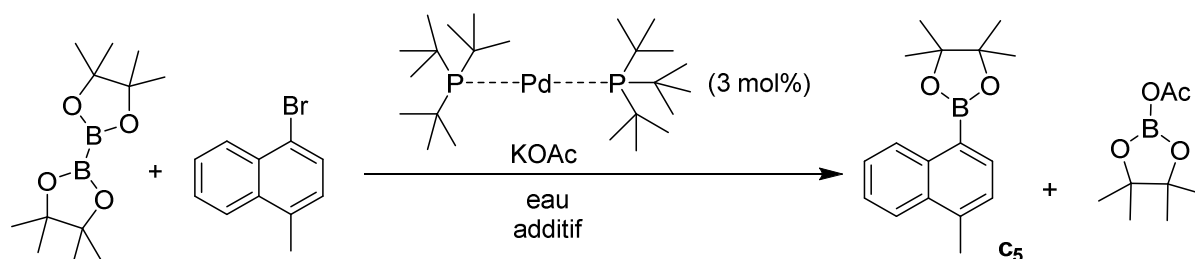


Schéma 84 : Autre exemple pour la borylation de Miyaura.

Additif (75mg)	Rendement isolé (%)	Rendement à 45°C (%)
/	11	41
GO	21	71
GO-PEG750-M	37	75

Tableau 21 : Autres résultats encourageants pour la borylation de Miyaura.

Malgré les rendements modestes observés dans ces conditions, la tendance reste la même. Afin d'améliorer ces résultats, nous avons procédé à une augmentation de la température des réactions. L'activité template du GO-PEG750-M s'avère de plus en plus intéressante et semble alors comparable à celle du TPGS-750M ce qui, même sans métal peut mener à des résultats similaires à ceux observés pour de la catalyse micellaire.

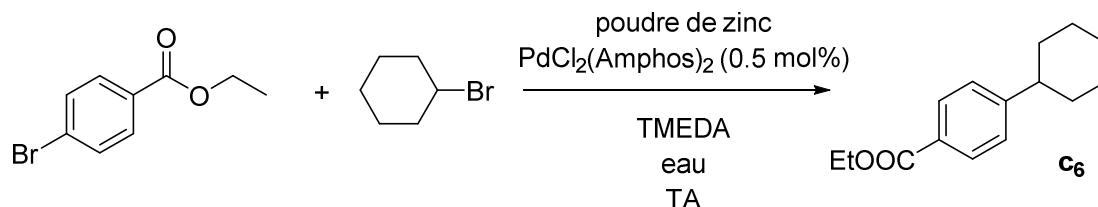
### III.4.3 Negishi.

La réaction de couplage de Negishi est un couplage carbone-carbone au palladium entre un dérivé halogéné et un organozincique. Cette réaction à également connu des applications en catalyse hétérogène,<sup>150</sup> dont certaines sur support carboné,<sup>151</sup> mais ces travaux ont été réalisés à haute température dans un solvant tel que le THF. Une application de cette réaction dans l'eau à température ambiante couplée à une catalyse hétérogène semble donc être un progrès intéressant. Afin de générer l'organozincique *in situ*, nous avons placé dans le milieu de la poudre de zinc et sommes partis de deux dérivés halogénés.

<sup>150</sup> L.R. Moor, D.A. Vici, *Chem. Asian. J.* **2008**, 3, 6, 1046-1049.

<sup>151</sup> (a) W.Y. Wu, T.C Lin, T. Takahashi, F.Y. Tsai, C.Y Mou, *ChemCatChem.* **2013**, 5, 4, 1011-1019. (b) B.H. Lipshutz, B.A. Frieman, C.T. Lee, A. Lower, D.M. Nihan, B.R. Taft, *Chem. Asian. J.* **2006**, 1, 3, 417-429.

Cette procédure avait été développée par le passé pour l'application en phase aqueuse de la réaction de Negishi avec des surfactants.<sup>152</sup>



**Schéma 85 : Réaction de Negishi utilisée pour les tests d'additifs en phase aqueuse.**

Additif (75mg)	Rendement isolé (%)
/	37
GO	83
GO-PEG750-M	99

**Tableau 22 : Résultats obtenus pour le couplage de Negishi.**

Cette fois, les résultats sont fortement encourageants. En effet, à température ambiante et en phase aqueuse, on passe d'un rendement de 37 % sans additif à 99%, même sans catalyse hétérogène, cela représente un net progrès. Toutefois, certains résultats ultérieurs se sont avérés non reproductibles, cela peut notamment être dû aux conditions d'agitations variant d'une plaque à l'autre. En effet, cette procédure exige d'avoir deux solides en suspension. La catalyse hétérogène étant connue pour dépendre des conditions d'agitation, nous avons souhaité ne pas compliquer les exemples étudiés et donc réaliser les études sur des procédés plus simples.

<sup>152</sup> A. Krasovskiy, C. Duplais, B.H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, 12, 21, 4742-4744.

### III.5 Réactions en phase aqueuse sans additifs.

Malgré les résultats positifs observés pour diverses réactions en utilisant le GO et ses dérivés greffés, il s'est avéré que l'eau, souvent considérée comme un solvant peu propice à la réalisation de réaction entre composés organiques peut parfois être un milieu favorable à certains couplages organométalliques.

#### III.5.1 Réaction de métathèse dans l'eau avec et sans additifs.

Le GO-PEG750-M et le GO-PEG2000-M ont montré une activité notable pour la réaction de métathèse. Or, nous nous sommes aperçus que certaines de ces réactions fonctionnent très bien dans l'eau. Ces exemples ont tout d'abord constitué des espoirs quant à l'activité des solides synthétisés. Une réalisation de la réaction dans l'eau pure nous a vite fait déchanter. Cela a tout d'abord commencé avec les réactions de métathèse de fermeture de cycle (Schéma 86, Tableau 23).

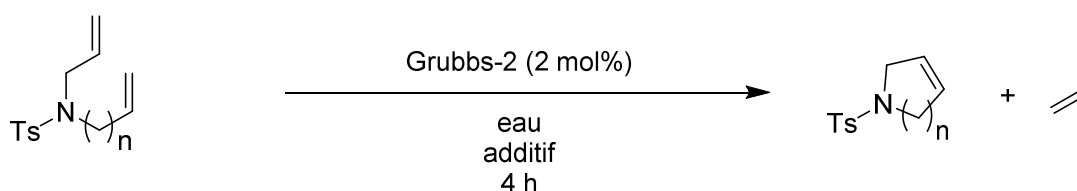


Schéma 86 : réactions de métathèse de fermeture de cycle.

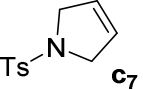
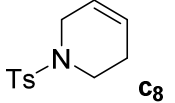
Additif	/	GO	GO-PEG750-M
 <b>C<sub>7</sub></b>	98	99	97
 <b>C<sub>8</sub></b>	95	97	98

Tableau 23 : résultats obtenus pour les métathèse de fermeture de cycle.

Les résultats obtenus avec le GO et le GO-PEG750-M sont très encourageants, toutefois, en vérifiant les blancs de réaction nous nous apercevons que ces réactions fonctionnent également très bien dans l'eau pure dans ces mêmes conditions. Cela s'est

aussi avéré vrai pour d'autres exemples de réactions potentiellement intéressantes. Voici une liste non exhaustive des réactions que nous avons pu réaliser (Schéma 87).

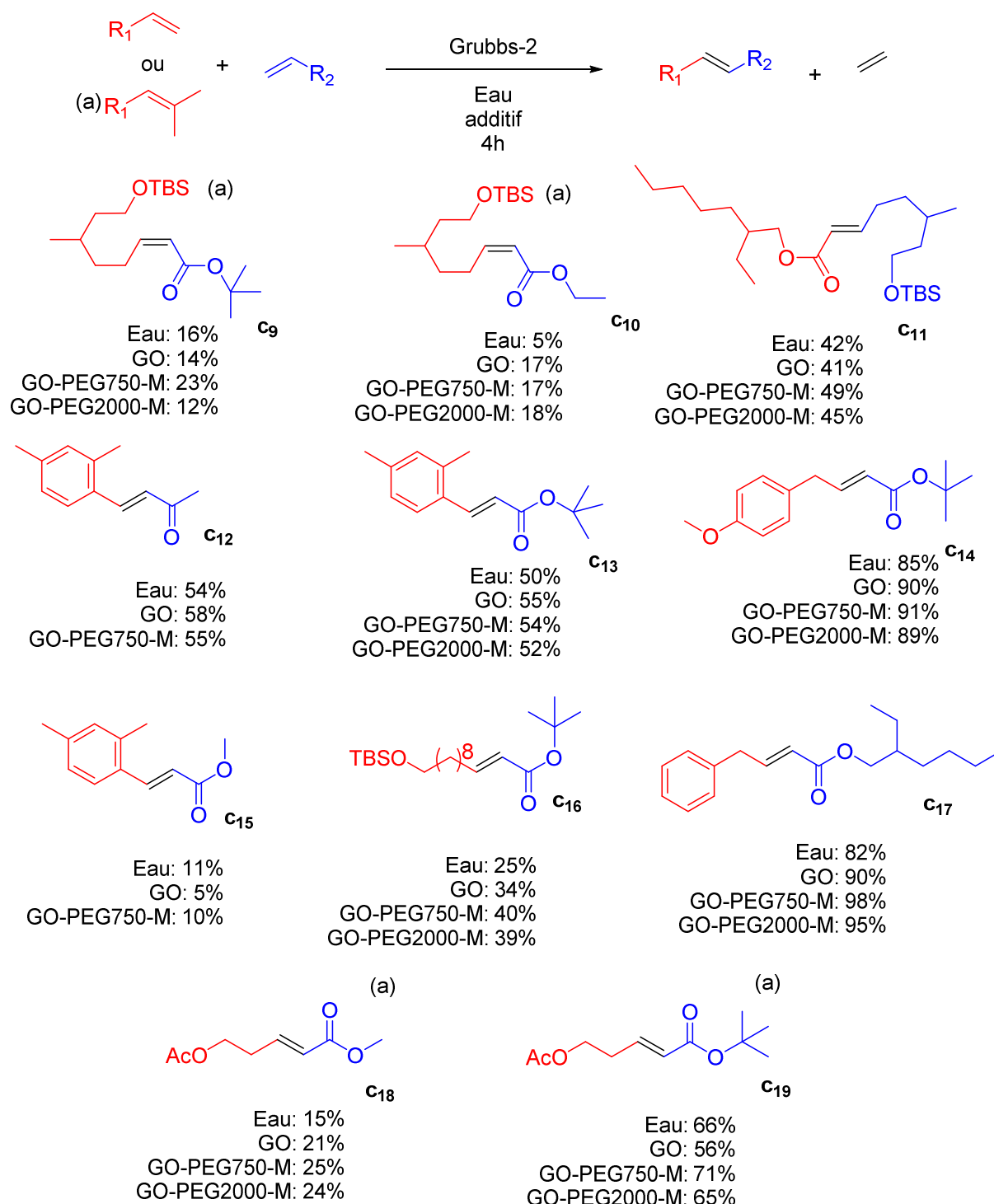
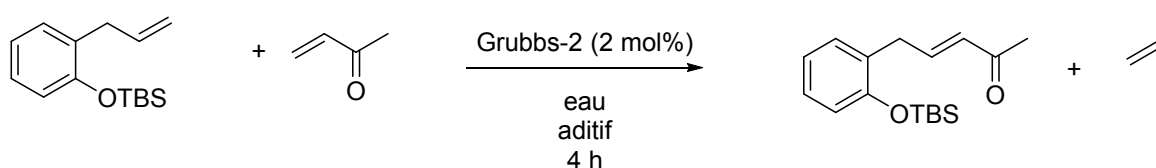


Schéma 87 : Réactions présentant une activité similaire dans l'eau et avec les solides synthétisés.

Certaines de ces réactions de métathèse croisée pouvaient en effet présenter un intérêt pour monter l'activité de nos solides greffés en milieux aqueux. Malheureusement il s'est avéré que ces procédures donnaient un rendement relativement similaire quelque soit la procédure utilisée (y compris sans solide ajouté au milieu). Pour les composés les plus lipophiles, les bons rendements peuvent être expliqués par un rassemblement des phases organiques par effet hydrophobe pouvant potentiellement faire effet de "bulle" concentrée entraînant une meilleure réaction. De plus certains résultats se sont avérés peu reproductibles. En effet après étude de notre part, les conditions d'agitation avaient un effet crucial sur le rendement final (Schéma 88, Tableau 24).



**Schéma 88 : Réaction utilisée pour déterminer l'influence de l'agitation.**

		Conversion à 800 rpm (%)	conversion à 400 rpm (%)
Water	NMR	65	33
	GC	60	35
GO	NMR	90	89
	GC	88	78
GO-PEG 750	NMR	93	86
	GC	90	83
GO-PEG 2000	NMR	85	87
	GC	82	87

rpm = rotations par minute.

**Tableau 24 : Influence de l'agitation sur la conversion.**

En effet, on peut observer que le taux de conversion dans l'eau pure tend à doubler lorsqu'on augmente l'agitation, ce problème est souvent observé lorsqu'on travaille en milieu biphasique. Toutefois, le problème ne s'arrête pas à la métathèse.



### III.5.2 Couplages de Suzuki-Miyaura dans l'eau avec et sans additifs.

La réaction de Suzuki-Miyaura, découverte en 1979,<sup>153</sup> est un couplage entre composé borylé aromatique et un halogénure d'aryle ou d'alkyle à l'aide d'un catalyseur au palladium. Celle-ci a déjà connu des applications hétérogènes<sup>154</sup> et en phase aqueuse.<sup>155</sup> Elle a donc un potentiel plus que compatible avec notre projet, il s'avère toutefois qu'elle fonctionne également très bien en phase aqueuse sans solides greffé (Schéma 89).

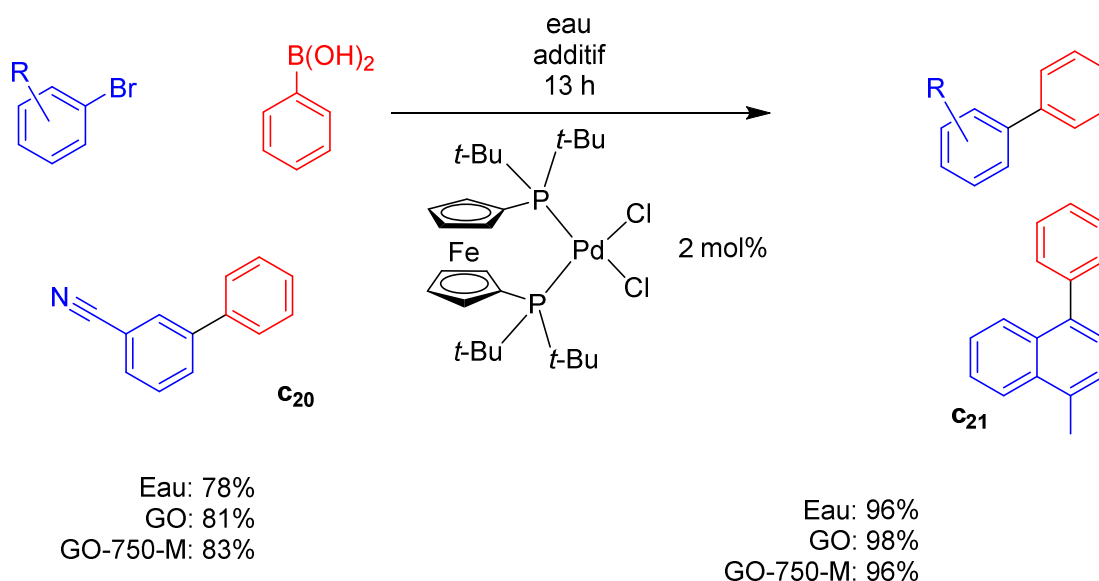


Schéma 89 : Réaction de Suzuki en phase aqueuse et rendement selon l'additif utilisé.

En effet nous pouvons voir que les rendements observés en phase aqueuse et avec les solides greffés sont de même nature pour les deux composés étudiés, on est ici aussi en présence d'une réaction qui semble très bien fonctionner sans ajout d'additif.

### III.5.3 Couplages de Heck dans l'eau avec et sans additifs.

Nous avons également testé nos solides greffés sur des couplages de type Heck classiques entre des halogénures d'aryles et des acrylates. Afin de vérifier l'influence du

<sup>153</sup> N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 36, 3437-3440.

<sup>154</sup> B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 24, 4054-4058

<sup>155</sup> T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chemistry* **2007**, 12, 20, 5937.

caractère lipophile de l'acrylate, nous avons réalisé la même réaction avec trois acrylates en diminuant la lipophilie de ce dernier.

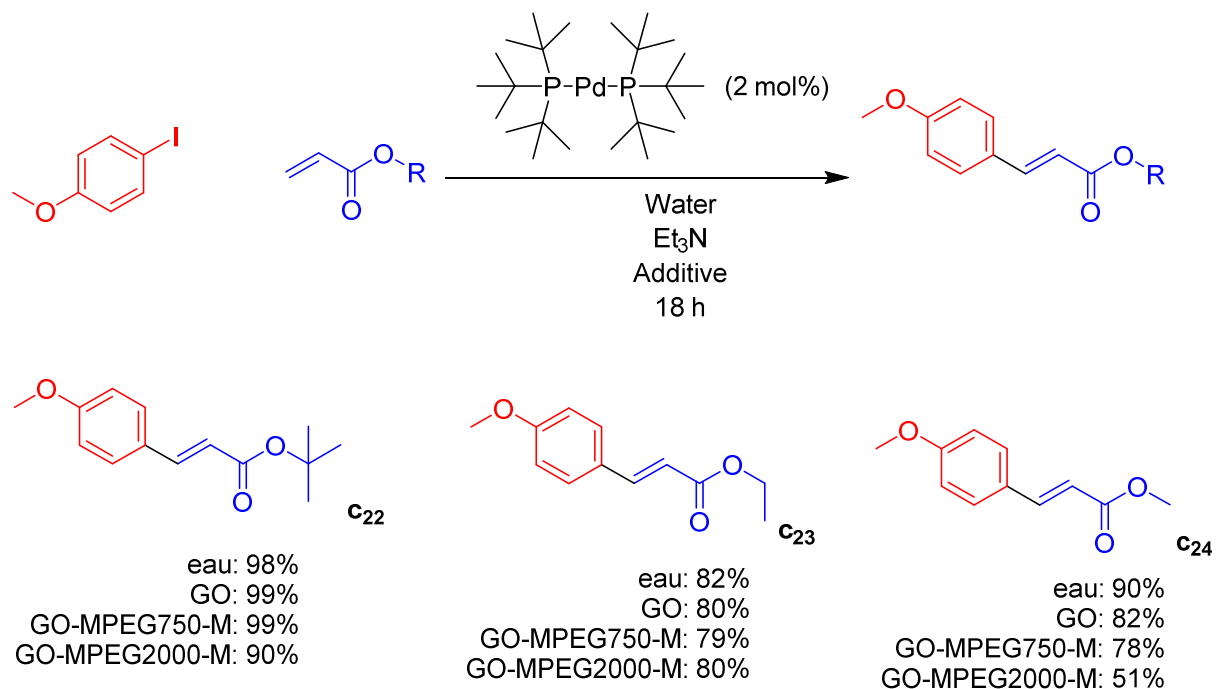
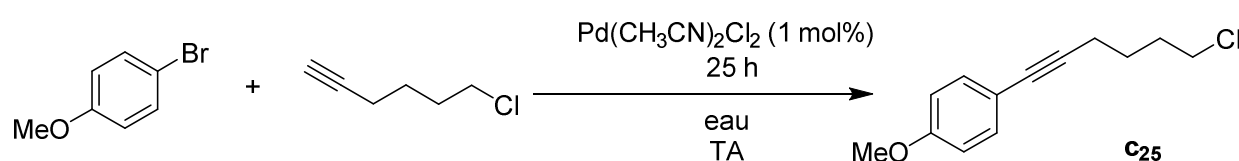


Schéma 90 : résultats concernant la réaction de Heck dans l'eau et avec nos additifs.

On remarque ici que la lipophilie du composé impacte peu le rendement final, quelque soit l'acrylate utilisé la réaction marche très bien à la fois dans l'eau et avec les solides greffés en suspension. Ici aussi nous avons été déçu de voir que le solide utilisé était vraisemblablement inutile. La bromoaniline a également été utilisée pour effectuer ces couplages mais aucun produit n'a été observé dans ces conditions.

### III.5.4 Couplages de Sonogashira dans l'eau avec et sans additifs.

La réaction de Sonogashira est un couplage carbone-carbone entre un dérivé halogéné et un alcyne terminal. Elle a été découverte en 1975<sup>156</sup> et est toujours utilisée de nos jours.<sup>157</sup> Cette réaction est généralement décrite comme catalysée par le palladium avec utilisation d'un sel de cuivre comme co-catalyseur. Le groupe de Bruce Lipshutz avait publié en 2008 une version sans cuivre se réalisant dans l'eau à température ambiante grâce à un surfactant.<sup>158</sup> Nous avons repris l'exemple de cette procédure pour vérifier l'activité de nos solides greffés.



Additif (75mg)	Rendement isolé (%)
/	24
GO	25
GO-PEG750-M	14
TPGS-750M	59

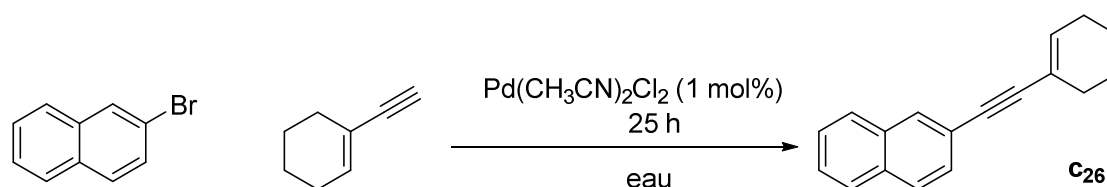
Tableau 25 : Résultats obtenus pour le couplage de Sonogashira en fonction de l'additif.

Ici aussi, on peut remarquer que la réaction donne un rendement équivalent dans l'eau pure sans additif et avec nos solides, nous avons tenté de réaliser le couplage dans les mêmes conditions en utilisant le TPGS-750M et celui-ci s'avère avoir une activité nettement supérieure. La même tendance est observable pour le composé suivant (Schéma 92, Tableau 26).

<sup>156</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.

<sup>157</sup> S. Saleh, M. Picquet, P. Meunier, J.-C. Hierso, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7146-7150.

<sup>158</sup> B.H. Lipshutz, D.W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, 10, 17, 3793-3796.



**Schéma 92 : Couplage de Sonogashira avec des substrats plus lipophiles.**

Additif (75mg)	Rendement isolé (%)
/	35
GO	30
GO-PEG750-M	24
TPGS-750M	91

**Tableau 26 : Résultats obtenus pour le couplage de Sonogashira en fonction de l'additif.**

Les résultats ici n'étaient pas à la hauteur de nos attentes. En effet, non seulement aucune amélioration n'est observée, mais au contraire la présence à la fois du GO greffé et du GO-PEG-750M diminue le rendement. Nous avons réalisé la réaction à l'aide du TPGS-750M et avons bien vérifié que la présence de micelles augmentait ici le rendement obtenu. L'effet template que nous espérions avoir obtenu avec nos solides greffés semble donc cantonné à quelques cas particuliers. L'action du GO non greffé est un des points d'ombre que nous n'avons pas réussi à élucider.

### III.6 Conclusion.

Nous avons réussi à synthétiser avec succès deux dérivés de l'oxyde de graphite dans le but d'obtenir une suspension ayant un effet similaire à celui de la catalyse micellaire pour des réactions de couplages organométalliques. Les premiers résultats se sont avérés encourageants, nous avons donc souhaité vérifier l'effet de suspensions aqueuses de nos dérivés et vérifier leur activité dans le cadre de la réalisation de couplages en milieux aqueux. A notre grand étonnement, quelques réactions ont été fortement améliorées dans nos suspensions aqueuses. Toutefois, après réalisation des blancs de réactions, c'est le désenchantement qui nous attendait. En effet, il s'est avéré que bien des réactions fonctionnaient de manière similaire en milieux aqueux, rendant ainsi le GO ou ses dérivés parfaitement inutiles, voir dans certains cas délétère. Cette focalisation du projet sur le criblage d'une grande variété de réaction nous a fait perdre beaucoup de temps et nous a donc empêché de réaliser notre objectif final. A posteriori, il est vrai que la réalisation d'un tel projet sur une durée d'un an dans un nouveau laboratoire semblait audacieuse. Par manque de résultats tangibles, ce projet a été suspendu, toutefois rien n'empêche d'imaginer une reprise de ces recherches dans l'avenir. Cette expérience n'a toutefois pas été vaine. En effet, la plongée dans le monde de la catalyse hétérogène et le greffage sur surfaces ont vu émerger de nouveaux projets et l'expertise acquise par le groupe dans ce domaine a ainsi pu être mise à profit.

## **Conclusion et Perspectives.**

Ces travaux de recherche ont été consacrés au développement de nouvelles méthodologies pour la catalyse organométallique. Nous souhaitons mettre à profit la forte réactivité des sels de diazoniums et développer de nouveaux catalyseurs hétérogènes pour améliorer des réactions déjà existantes. L'idée était d'en faire des méthodologies plus productives et plus respectueuses de l'environnement.

Le projet sur le développement de nano-réacteurs hétérogènes constituait un projet ambitieux regroupant catalyse hétérogène et catalyse micellaire. Nous avons obtenu des solides greffés mais ceux-ci n'ont révélé une activité que pour un panel limité de réactions. Les résultats obtenus nous ont tout de même permis d'obtenir une connaissance plus approfondie de la synthèse et de la caractérisation des catalyseurs hétérogènes carbonés. Les techniques de greffages de surface servent à l'heure actuel à de nouveaux projets pour la réaction de Heck-Matsuda au laboratoire de Nantes.

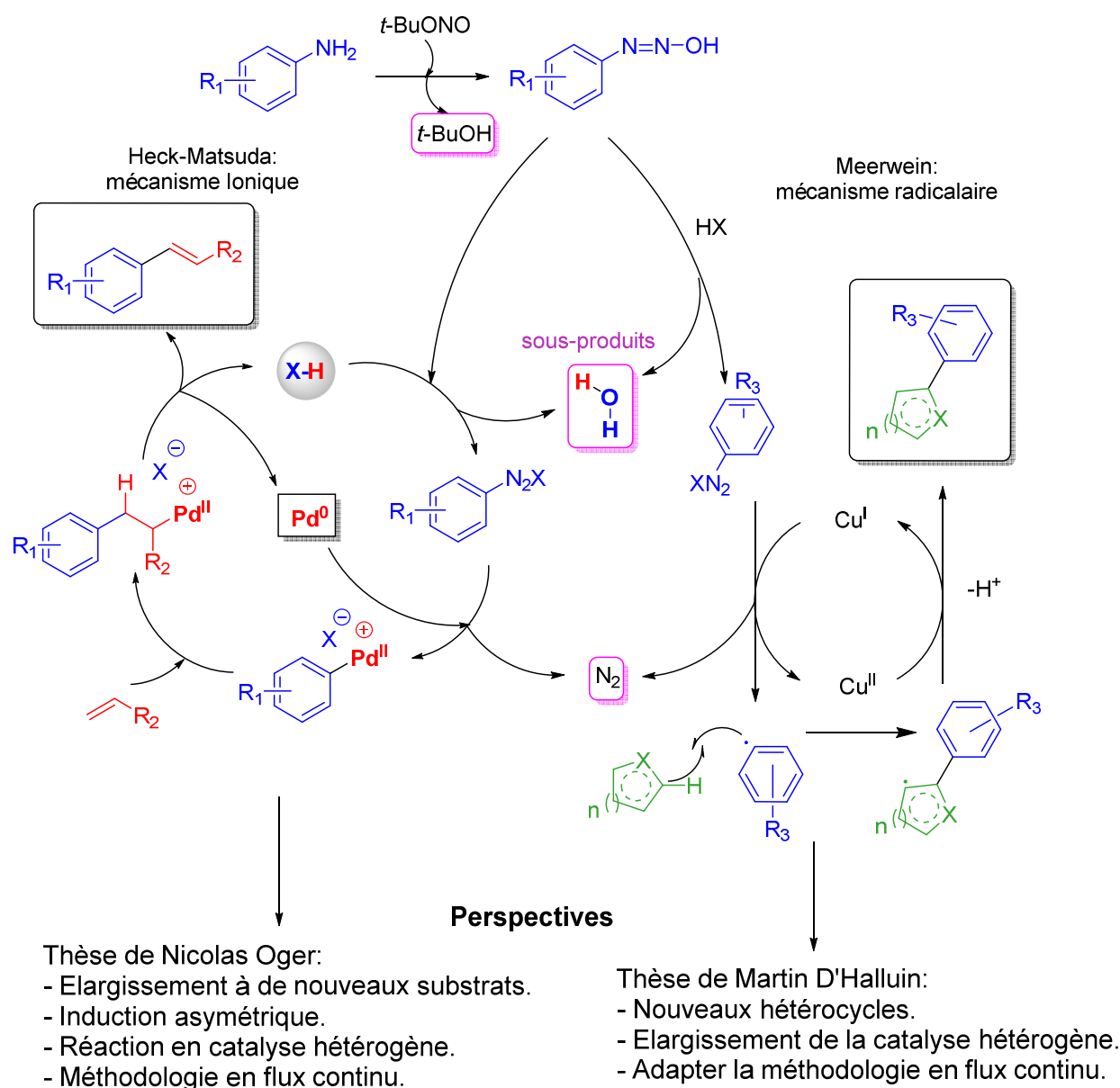
Nous avons développée une nouvelle méthodologie pour la réaction de Heck-Matsuda via une double catalyse. Celle-ci permet à la réaction de se dérouler dans de meilleures conditions de sécurité en générant le sel de diazonium *in situ* en quantité sub-stœchiométrique, mais aussi d'en diminuer l'impact environnemental. On peut noter que le facteur E est diminué par deux en comparaison avec une réaction de Heck Classique (cf. partie expérimentale pour les détails du calcul). De plus, cette réaction ne génère comme sous-produits que du diazote, de l'eau et du *tert*-butanol. L'utilité de cette méthodologie a été démontrée par son adaptation en catalyse multitâche grâce à la réaction de DHRC pour la synthèse des quinolones. Notre collaboration avec Jean-Marc Sotiropoulos nous a permis de comprendre plus en détail le mécanisme de la réaction. Ces connaissances sont actuellement mises à profit dans le cadre de la thèse de Nicolas Oger qui continue d'élargir les horizons de la réaction de Heck-Matsuda en améliorant la méthodologie. Ces résultats ont d'ailleurs donné lieu à une publication récente.<sup>159</sup>

---

<sup>159</sup> N. Oger, F. Le Callonnec, E. Le Grogne, D. Jacquemin, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 1065-1071.

La méthodologie de diazotation *in-situ* a ensuite été réutilisée pour exploiter la réactivité radicalaire des sels de diazoniums pour l'arylation C-H d'hétérocycles aromatiques. Les méthodologies développées au sein de l'équipe par Marie-Audrey Raux, Aurélien Honraedt et moi-même ont donné de bons résultats concernant la benzoquinone et les pyroles. Nous avons développés des méthodologies simples à mettre en œuvre à base de produits bon marchés. La possibilité d'utiliser du cuivre supporté apporte aussi une amélioration indéniable à la réaction de Meerwein classique. Les thiophènes et furanes ne donnent quand à eux que peu de résultats satisfaisants dans les conditions actuelles de réactions. Une amélioration est donc à prévoir, ce sera le rôle de Martin D'Halluin qui a commencé sa thèse en octobre 2013 et a déjà obtenu des résultats encourageants.

Ces projets ont donné lieu à de bons résultats publiés dans des journaux de qualité et apportent aux chimistes de nouveaux outils tout en ouvrant de nouvelles perspectives dans la chimie des sels de diazoniums. Les deux projets concernant les réactions de Heck-Matsuda et Meerwein sont liés par l'utilisation de ces sels. Ainsi, ils produisent les mêmes déchets à l'impact environnemental faible et sont faciles à mettre en œuvre. La réactivité exploitée est différente, à savoir un mécanisme ionique pour la réaction de Heck-Matsuda et radicalaire pour la réaction de Meerwein. Toutefois ces deux projets sont amenés à évoluer de concert dans l'avenir, la principale amélioration envisagée est l'adaptation de ces méthodologies en flux continu (Schéma 93).



**Schéma 93 : Travaux en cours ou prévus pour les réactions de Heck-Matsuda et Meerwein.**

La variété de substrats disponibles via la méthodologie développée pour la réaction de Heck-Matsuda a déjà été élargie. Le développement de cette procédure en catalyse hétérogène et sa version asymétrique sont actuellement en cours. Les premiers essais d'adaptation de la procédure en flux continu ont donné de bons résultats. De nouveaux catalyseurs hétérogènes au cuivre sont actuellement testés via le procédé de Meerwein que nous avons développé afin de diversifier les substrats et d'améliorer le productivité de la réaction. Son adaptation en flux continu est prévue dans les mois à venir. Mes travaux de thèse s'inscrivent donc dans une dynamique d'amélioration continue de méthodologies qui laissent présager des améliorations futures intéressantes. C'est à mon sens un maillon de la chaîne nous menant au développement d'une chimie plus durable.



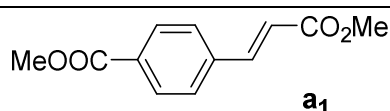
## **Partie Expérimentale**

## Chapter I:

All commercial solvents and reagents were used as received from the Aldrich Chemical Company, Fischer Scientific Ltd, Alfa Aesar Company or TCI Europe. The NMR spectrums were obtained at CESAMO on AC 200, DPX 250, and Avance 300 Mhz Bruker spectrometers. HRMS were also obtained at CESAMO on Qstar and Voyager mass spectrometers. For details about the calculated structures, please refer to supporting information of *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7210–7218.

### General procedure for the Heck-Matsuda cross-coupling reaction:

To a solution of aniline (2 mmol) in alcoholic solvent (10 mL) at 0 °C was added *t*-BuONO (0.3 mL, 2.5 mmol). The resulting mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C. To the reaction mixture, kept at 0 °C, were sequentially added a solution of acrylate (4.4 mmol) in the corresponding alcoholic solvent (8 mL), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mg, 2.2 mol%), and a solution of MeSO<sub>3</sub>H (26 µL, 20 mol%) in the corresponding alcoholic solvent (4 mL). Eventually, anisole (0.9 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach 25 °C and stirred for the corresponding time. The crude was purified by flash chromatography to give the corresponding cross-coupled product.



#### **(E)-Methyl 4-methoxycarbonylcinnamate.**

White solid. Flash chromatography (15% AcOEt- petroleum ether)

**mp** 124 °C [Lit.<sup>160</sup> 122-123 °C].

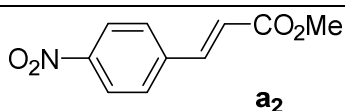
**IR** (KBr)  $\nu$  1641, 1720, 2958 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$  3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.51 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  51.8, 52.2, 120.1, 127.9, 130.0, 131.3, 138.5, 143.4, 166.4, 166.9.

**MS** (EI) *m/z* 220 (M), 189(M-OCH<sub>3</sub>).

<sup>160</sup> R. Imashiro, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4216-4226.



**(E)-Methyl 4-nitrocinnamate.**

White solid. Flash chromatography (60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- petroleum ether).

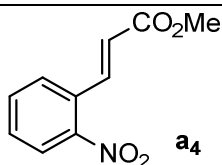
**mp** 161 °C [Lit.<sup>161</sup> 161 °C].

**IR** (KBr)  $\nu$  1638, 1721, 2958, 3041 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  3.84 (s, 3H), 6.56 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.72 (s, 1H, J = 15.8 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz)  $\delta$  52.1, 122.0, 124.2, 128.6, 140.4, 141.9, 166.5.

**MS** (EI) *m/z* 207 (M), 176 (M-OCH<sub>3</sub>).



**(E)-Methyl 2-nitrocinnamate.**

Yellow solid. Flash chromatography (70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- petroleum ether).

**mp** 71-72 °C [Lit.<sup>162</sup> 71-72 °C].

**IR** (KBr)  $\nu$  1637, 1719, 2953, 3024 cm<sup>-1</sup>.

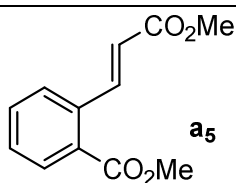
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$  3.80 (s, 3H), 6.34 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.49-7.68 (m, 4H), 8.01 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 15.9 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  51.9, 122.7, 124.8, 129.0, 130.3, 130.4, 133.5, 140.0, 148.2, 166.1.

**MS** (EI) *m/z* 207 (M), 176 (M-OCH<sub>3</sub>).

<sup>161</sup> M.M.V. Ramana, S.S. Malik, J.A. Parihar, *Tetrahedron. Lett.* **2004**, 45, 8681-8683.

<sup>162</sup> E.M. Stecher, E. Gelblum, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2693-2698.



**(E)-Methyl 4-methoxycarbonylcinnamate.**

White solid. Flash chromatography (15% AcOEt- petroleum ether)

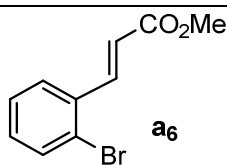
**mp** 124 °C [Lit.<sup>163</sup> 122-123 °C].

**IR** (KBr)  $\nu$  1641, 1720, 2958  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.51 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  51.8, 52.2, 120.1, 127.9, 130.0, 131.3, 138.5, 143.4, 166.4, 166.9.

**MS** (EI)  $m/z$  220 (M), 189 (M-OCH<sub>3</sub>).



**(E)-Methyl 2-bromocinnamate.**

Colorless oil. Flash chromatography (5% AcOEt- petroleum ether)

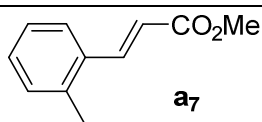
**IR** (neat)  $\nu$  1636, 1720  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.82 (s, 3H), 6.38 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.17-7.36 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J = 15.9 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  51.8, 120.6, 125.3, 127.8, 127.7, 131.2, 133.4, 134.4, 143.1, 166.8.

**MS** (EI)  $m/z$  240 (M, <sup>79</sup>Br), 242 (M, <sup>81</sup>Br), 161 (M-Br).

<sup>163</sup> R. Imashiro, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4216-4226.



**(E)-Methyl 2-methylcinnamate.**

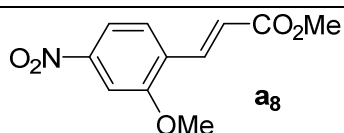
Colorless oil. Flash chromatography (10% AcOEt- petroleum ether)

**IR** (neat)  $\nu$  1634, 1718, 2950  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  2.44 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.36 (d, 1H,  $J$  = 15.9 Hz), 7.18-7.31 (m, 3H), 7.55 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 7.99 (d, 1H,  $J$  = 15.9 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  51.8, 120.6, 125.3, 127.8, 127.7, 131.2, 133.4, 134.4, 143.1, 166.8.

**MS** (EI)  $m/z$  176 (M), 145 (M-  $\text{OCH}_3$ ).



**(E)-Methyl 2-methoxy-4-nitrocinnamate.**

Yellow solid. Flash chromatography (70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -petroleum ether).

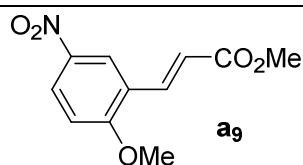
**mp:** 108  $^\circ\text{C}$ .

**IR** (KBr):  $\nu$  1635, 1719, 2957, 3098  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3.82 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.62 (d, 1H,  $J$  = 16.2 Hz), 7.62 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.76 (d, 1H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.84 (dd, 1H,  $J$  = 2.1 Hz,  $J$  = 8.5 Hz), 7.95 (d, 1H,  $J$  = 16.2 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  51.9, 56.1, 106.1, 115.8, 122.2, 128.9, 129.6, 137.7, 149.3, 158.2, 166.9.

**HRMS** (ES) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 260.0540, found 260.0532.



**(E)-Methyl 2-methoxy-5-nitrocinnamate.**

Yellow solid. Flash chromatography (5% AcOEt-petroleum ether)

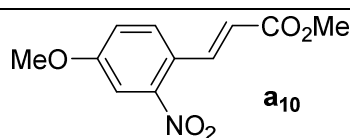
**mp** 164-165 °C [Lit.<sup>164</sup> 159-161 °C].

**IR** (KBr):  $\nu$  1637, 1714, 2946, 3021 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$  3.82 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.60 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 8.25 (dd, 1H, J = 2.7, 9.2 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 2.7 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  51.8, 56.4, 111.0, 121.0, 124.0, 126.7, 137.6, 141.4, 162.4, 167.0.

**MS** (EI) m/z 237 (M), 206 (M-OCH<sub>3</sub>).



**(E)-Methyl 2-nitro-4-methoxycinnamate.**

Yellow solid. Flash chromatography (60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-petroleum ether)

**mp** 90-91 °C. [Lit.<sup>165</sup> 90-91 °C].

**IR** (KBr):  $\nu$  1639, 1725, 2957, 3005 cm<sup>-1</sup>.

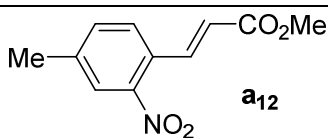
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.30 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.16 (ddd, 1H, J = 0.5 Hz, J = 2.6 Hz, J = 8.6 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.03 (dt, 1H, J = 0.5 Hz, J = 15.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  51.8, 56.0, 109.5, 119.9, 121.0, 122.4, 129.9, 139.5, 149.3, 160.9, 166.4.

**HRMS** (ES) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>Na(M+Na<sup>+</sup>) 260.0529, found 260.0538.

<sup>164</sup> J.R. Peterson, H.D. Do, A.J. Dunham, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 1670-1674.

<sup>165</sup> G.S. Sidhu, G. Thyagarajan, S. Ansari, S. *Liebigs Ann.* **1959**, 627, 218-224.



**(E)-Methyl 2-nitro-5-methylcinnamate.**

Yellow solid. Flash chromatography (60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- petroleum ether)

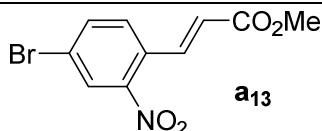
**mp** 71-72 °C [Lit.<sup>157</sup> 70 °C].

**IR** (KBr):  $\nu$  1527, 1635, 1716, 2952, 3012, 3070 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.46 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 6.34 (d, 1H, J = 15.8Hz) 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.82 (s, 1H), 8.7 (d, 1H, J = 15.8).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz):  $\delta$  21.2, 52.1, 122.2, 125.3, 127.9, 128.9, 134.4, 140.1, 141.5, 148.5, 166.5.

**HRMS** (ES) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>) 244.0591, found 244.0593.



**(E)-Methyl 2-nitro-4-bromocinnamate.**

White solid. Flash chromatography (10% AcOEt- petroleum ether)

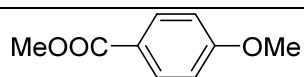
**mp** 84-85 °C

**IR** (KBr):  $\nu$  1523, 1638, 1722, 2857, 2956, 3103 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.82 (s, 3H), 6.37 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.78 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.3 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :  $\delta$  52.1, 123.5, 123.8, 128.0, 129.4, 130.3, 136.6, 138.9, 148.62, 166.0.

**HRMS** (ES) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>NaBr (M+Na<sup>+</sup>) 307.9539, found 307.9531.



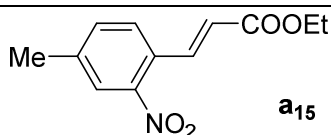
**a<sub>14</sub>** degradation product.

**Methyl *p*-anisate.**

Flash Chromatography (5% EtOAc - petroleum ether)

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

Spectrum observed were similar as obtained with the commercially available compound.



**a<sub>15</sub>**

**(*E*)-Ethyl 2-nitro-5-methylcinnamate.**

Yellow solid. Flash Chromatography (5% EtOAc - petroleum ether)

**mp:** 68°C [Lit<sup>166</sup> 67°C]

**IR** (KBr)  $\nu$  1526, 1640, 1713, 2982, 3010, 3070 cm<sup>-1</sup>.

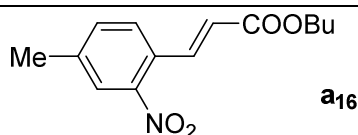
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 141.4, 139.8, 134.3, 128.9, 127.80, 125.3, 122.6, 61.0, 21.2, 14.3.

**HRMS** (ES) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>) 258.0736, found 258.0736

<sup>166</sup> J.F. Bonfanti, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4, 875-896.





**(E)-Butyl 2-nitro-5-methylcinnamate.**

Yellow solid. Flash Chromatography (10% EtOAc - petroleum ether)

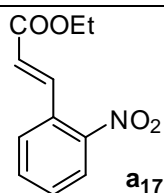
**mp:** 58°C

**IR** (KBr)  $\nu$  1530, 1639, 1716, 2961, 3068,  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 4.16 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.64 (app qt,  $J$  = 7.4, 2H), 1.38 (app sext,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 0.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 148.2, 141.4, 139.5, 134.2, 128.7, 127.4, 125.1, 122.3, 64.6, 30.6, 20.1, 19.1, 13.7.

**HRMS** (ES): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 286.1049, found 286.1056.



**(E)-Ethyl 2-nitrocinnamate.**

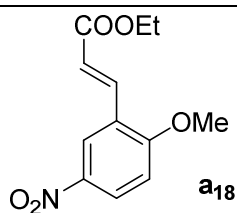
Yellow oil. Flash Chromatography (5% EtOAc - petroleum ether)

**IR** (KBr)  $\nu$  1525, 1640, 1716, 2984, 3074  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.27 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 4.16 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5, 148.1, 139.5, 133.5, 130.3, 130.1, 128.9, 124.6, 122.9, 60.6, 14.0.

**HRMS** (ES) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 244.0580, found 244.0589



**(E)-Ethyl 2-methoxy-5-nitrocinnamate.**

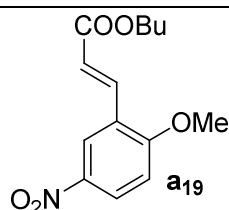
White solid. Flash Chromatography (85% EtOAc- petroleum ether)

**mp:** 74°C [Lit<sup>167</sup> 75-77 °C]

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 162.2, 137.1, 126.5, 123.8, 122.3, 121.34, 110.7, 109.7, 60.5, 56.2, 14.0.

Analysis were similar as previously reported.<sup>168</sup>



**(E)-Butyl 2-methoxy-5-nitrocinnamate.**

White solid. Flash chromatography (10% AcOEt- petroleum ether)

**mp** 52-53 °C.

**IR** (KBr) ν 1344, 1639, 1719, 2960, 3074 cm<sup>-1</sup>.

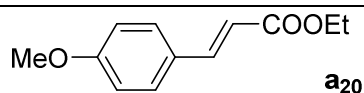
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.93 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.42 (app sext, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.67 (app sext, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.98 (s, 3H), 4.18 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 6.56 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 8.20 (dd, 1H, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.2 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 13.6, 19.1, 30.6, 56.3, 64.5, 111.0, 121.5, 123.9, 124.1, 126.6, 137.2, 141.3, 162.4, 166.6.

**HRMS** (ES) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>) 302.1009, found 302.1010.

<sup>167</sup> A. Clayton, *J. Chem. Soc. Trans.* **1910**, 97, 2102-12.

<sup>168</sup> M. Kori, T. Miki, T. Nishimoto, R. Tozawa, *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 2001098282 A1 20011227.



**(E)-Ethyl 4-methoxycinnamate.**

yellow oil. Flash Chromatography (5% EtOAc - petroleum ether)

**IR** (KBr)  $\nu$  1513, 1604, 1709, 2980, 3067  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 4.29 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 161.5, 144.4, 129.8, 127.3, 115.9, 114.4, 60.5, 55.5, 14.5.

**HRMS** (ES) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 229.0835, found 229.0840.



**Procedure:** To a solution of 2-nitro-4methoxyaniline (2 mmol) in dry MeOH (10 mL) at 0 °C was added *t*-BuONO (0.3 mL, 2.5 mmol). The resulting mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C. To the reaction mixture, kept at 0 °C, were sequentially added a solution of methyl acrylate **2a** (0.4 mL, 4.4 mmol) in MeOH (8 mL),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mg, 2.2mol%), and a solution of  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (26  $\mu\text{L}$ , 20 mol%) in MeOH (4 mL). The reaction mixture was allowed to reach 25 °C and stirred for 48 hours. Then, charcoal (90 mg) was added and the resulting mixture was stirred under  $\text{H}_2$  for 24 h at 40 °C. After filtration, the crude material was purified by flash chromatography to give **a<sub>21</sub>**

**7-Methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one .**

white solid. Flash chromatography (60% EtOAc-Petroleum ether)

**mp** 145 °C [Lit.<sup>169</sup> 145-146°C].

**IR** (KBr)  $\nu$  1593, 1625, 1682, 2927, 2955, 3056, 3107, 3197  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  2.69 (dd, 2H,  $J$  = 7.0, 8.9 Hz), 2.89 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 6.39 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 7.07 (d, 1H,  $J$  = 8.3 Hz), 7.04 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 9.03 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  24.5, 31.0, 55.4, 101.6, 108.2, 115.7, 128.5, 138.2, 159.2, 172.5.

**HRMS** (ES) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 200.0681, found 200.0680.

<sup>169</sup> M. Tomita, S. Minami, S. Uyeo, *J. Chem. Soc. Sec. C.* **1969**, 183-188.

## Computational details:

Calculations were performed with the Gaussian 03 suite of programs by using the hybrid functional B3LYP.<sup>170,171</sup> B3LYP is a three-parameter functional, developed by Becke, which combines the Becke gradient-corrected exchange functional and the Lee-Yang-Parr functionals with part of the exact HF-exchange energy. Pd was treated with a Stuttgart–Dresden pseudopotential in combination with its adapted basis set.<sup>172</sup> O, S, N, C, and H atoms have been described with a 6–31GACHTUNG TREUNUNG(d,p) double-z basis set.<sup>173</sup> Geometry optimizations were carried out without any symmetry restrictions, the nature of the extrema (minimum or TS) was verified with analytical frequency calculations. All total energies and Gibbs free energies were zero-point-energy (ZPE) and temperature corrected by using unscaled density functional frequencies. The connection between the transition states and the corresponding minima was confirmed by IRC calculations.<sup>174</sup> The electronic structure was studied by using natural bond orbital (NBO) analysis.<sup>175</sup> Molecular structures were drawn with Gaussview.<sup>176</sup>

---

<sup>170</sup> R. G. Parr, W. Yang, *Functional Theory of Atoms and Molecules* (Eds.: R. Breslow, J. B. Goodenough), **1989** Oxford University Press, New York.

<sup>171</sup> (a) A.D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098-3100. (b) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. (c) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.

<sup>172</sup> M. Dolg, *Modern Methods and Algorithm of Quantum Chemistry* (Ed.: J. Grotendorst) John von Neuman Institute for Computing, **2000**, Vol. 1, pp. 479-508.

<sup>173</sup> P.C. Hariharan, J.A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213-222

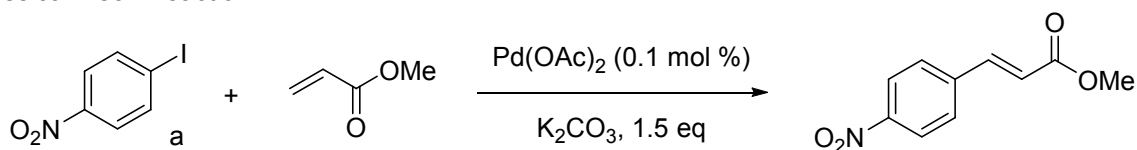
<sup>174</sup> (a) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 2154 -2161. (b) C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523-5527.

<sup>175</sup> a) A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899-926. (b) J.P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7211-7218.

<sup>176</sup> Gaussview 5.0, Gaussian Inc., 340 Quinipiac St Bldg 40, Wallingford, CT 06492 USA.

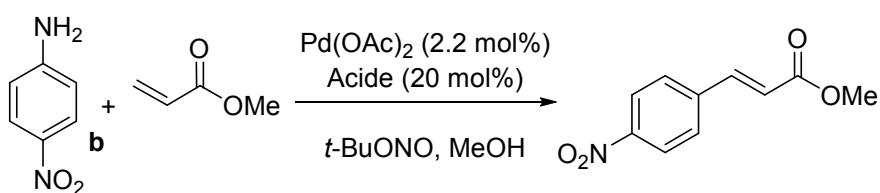
**E<sub>Factor</sub> calculation: for 1 mol of product.**

Classical Heck Reaction:



$$E_{\text{Factor}} = \frac{M(\mathbf{a}) + 1.5 \times M(\text{acrylate}) + 0.001 \times M(\text{Pd(OAc)}_2) + 1.5 \times M(\text{K}_2\text{CO}_3) - M(\text{Final product})}{M(\text{Final product})} = 1.83$$

Our Heck Matsuda Reaction:



$$E_{\text{Factor}} = \frac{M(\mathbf{b}) + 1.5 \times M(\text{acrylate}) + 0.022 \times M(\text{Pd(OAc)}_2) + 0.2 \times M(\text{MeSO}_3\text{H}) + 1.2 \times M(\text{t-BuONO}) - M(\text{Final product})}{M(\text{Final product})} = 0.91$$

## **Chapter II:**

All commercial solvents and reagents were used as received from the Aldrich Chemical Company, Fischer Scientific Ltd, Alfa Aesar Company or TCI Europe companies and were degassed with argon when necessary. Silica gel (40-63  $\mu\text{m}$ ) used in flash column chromatography was obtained from Merck. NMR spectrums were performed on Bruker Advance 400 and Bruker Advance 300 spectrometers. FT-IR spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 spectrometer with samples loaded as KBr plates. HRMS in ESI mode were recorded on a LTQ-Orbitrap (ThermoFisher Scientific) at the ENV of Nantes.

### **General Procedure for the C–H Arylation of Benzoquinone.**

To a mixture of aniline (1 mmol) and  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (65  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) at 25  $^\circ\text{C}$  was added *t*-BuONO (180  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). Benzoquinone (97.3 mg, 0.9 mmol) and the 5% CuONPs/Gr catalyst (2.5% mol) were added successively. The temperature was warmed to 40  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 24 h. The mixture was cooled to 5  $^\circ\text{C}$ , and the precipitate was collected by filtration. The solid was washed with ethyl acetate (50 mL). The recovered organic layer was dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography on silica gel to give the pure product. The same procedure was considered using a homogeneous catalyst. (Some quinones have a very broad melting point as an intrinsic characteristic).

### **Preparation of the CuONPs/Gr Catalyst.**

Distilled methanol (60 mL) at 25  $^\circ\text{C}$  was degassed with  $\text{H}_2$  during 5 min. Copper(II) acetate monohydrate (0.4 g, 2 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred until complete dissolution. Graphite (0.5 g) was then added, and the mixture was diluted with distilled methanol (5 mL) and degassed with  $\text{H}_2$  during 5 min. The mixture was then refluxed overnight under  $\text{H}_2$  atmosphere (1 atm). The solid phase was separated by filtration and washed with distilled methanol (3  $\times$  5 mL), deionized water (3  $\times$  5 mL), and acetone (3  $\times$  5

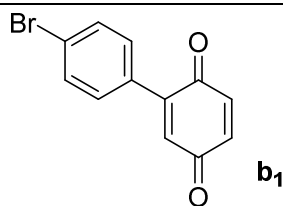
mL). The filtrate was then dried under vacuum overnight to give a black solid. The ICPMS analysis showed a CuO/graphite catalyst at 4.5–5% w/w.

**General procedure for C-H arylation of naphthoquinone:**

A mixture of aniline (1 mmol) and MeSO<sub>3</sub>H (65  $\mu$ L, 1.0 mmol) in H<sub>2</sub>O (5 mL) at 25 °C was stirred for 5 min until no solid remains in solution. Then, *t*-BuONO (180  $\mu$ L, 1.5 mmol) was added to the reaction mixture. After 5 min of stirring, CaCO<sub>3</sub> (100 mg, 1 mmol) was added and the mixture was stirred for an additional 30 min. Naphthoquinone (158 mg, 0.9 mmol), 5% CuONPs/Gr (2.5% mol), and DMSO/water or acetone (5 mL) were successively added. The temperature was warmed to 40 °C, and the mixture was stirred 24 h. The mixture was filtered on Buchner. The liquid part was extracted three times with Et<sub>2</sub>O and the solid part was washed with DCM. The recovered organic layer was dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography on silica gel.

**General procedure for the C-H arylation of N-Boc pyrrole and other heterocycles:**

To a mixture of aniline and MeSO<sub>3</sub>H (65  $\mu$ L, 1.0 mmol) in H<sub>2</sub>O (1 mL) at 25 °C was added *t*-BuONO (180  $\mu$ L, 1.35 mmol, 90% purity). The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 25 °C. Then, CaCO<sub>3</sub> (100 mg, 1.0 mmol), the corresponding heterocycle (1.0, 4.0 or 6.0 mmol) (See table), Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (20.0 mg, 10 mol%) and acetone or DMSO (2.5 mL) (See Table) were successively added. After being stirred for the required time (see Table). The mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and H<sub>2</sub>O (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x). The collected organic were dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography on silica gel to give the pure product.



**2-(4-Bromophenyl)-1,4-benzoquinone**

Pale orange solid (193.9 mg, 82%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

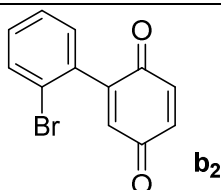
**mp** 113–115 °C [lit.<sup>177</sup> 114–115 °C]

**IR**  $\nu$  3050, 2925, 1649, 1592, 1488 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.88–6.81 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.4, 186.3, 144.9, 137.1, 136.5, 132.8, 132.0, 131.6, 130.9, 125.0.

**HRMS** (MALDI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> [M+2H]<sup>+</sup> 263.9780, found 263.9778.13



**2-(2-Bromophenyl)-1,4-benzoquinone.**

brown-orange solid (165.5 mg, 70%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

**mp** 96–97 °C [lit.<sup>178</sup> 98–100 °C].

**IR**  $\nu$  3062, 1659, 1601 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (dd, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.38 (app dt, 1H, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz), 7.30 (app dt, 1H, J = 7.8, 7.5, 1.8 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 6.91–6.84 (m, 2H), 6.76 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

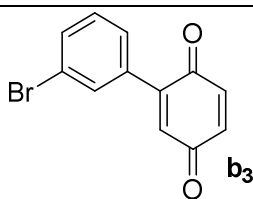
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.4, 185.2, 147.8, 137.0, 136.6, 134.9, 134.7, 133.1, 131.0, 130.7, 127.5, 122.8.

**HRMS** (MALDI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> [M+2H]<sup>+</sup> 263.9780, found 263.9778.2

<sup>177</sup> M. Lamblin, G. Naturale, J. Dessolin, F.-X. Felpin, *Synlett* **2012**, 23, 1621-1624.

<sup>178</sup> P. Brassard, P. L'Ecuyer, *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 700-708.





**2-(3-Bromophenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (169.7 mg, 72%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40%- petroleum ether).

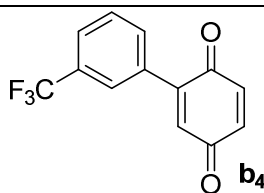
**mp** 134–139 °C [lit.<sup>179</sup> 138–144 °C].

**IR**  $\nu$  3073, 3060, 2958, 1683, 1652, 1593, 1555 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 (app t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.59 (app dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.40 (app dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.32 (app t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.89–6.82 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.3, 186.2, 144.7, 137.1, 136.5, 134.7, 133.3, 133.2, 132.2, 130.2, 128.0, 122.7.

**HRMS** (MALDI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> [M+2H]<sup>+</sup> 263.9780, found 263.9789.



**2-(3-Trifluoromethylphenyl)-1,4-benzoquinone.**

Brown solid (179.4 mg, 79%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40%- petroleum ether).

**mp** 60–63 °C [lit.<sup>180</sup> mp 60–61 °C]

**IR**  $\nu$  3052, 1659, 1609, 1586 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.87 (s, 1H), 7.84–7.82 (m, 2H), 7.70 (app t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.02–6.93 (m, 2H).

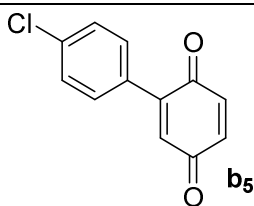
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 187.6, 186.1, 143.9, 137.3, 136.1, 133.8, 133.3, 133.1, 129.3, 129.0 (q, J = 31.0 Hz), 126.1, 126.0, 124.0 (q, J = 271.0 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -61.13

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 253.0482, found 253.0482

<sup>179</sup> Y. Fujiwara, V. Domingo, I.B. Seiple, R. Gianatassio, M. Del Bel, P.S. Baran, J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 3292-3295.

<sup>180</sup> N.D. Obushak, R.L. Martyak, V.S. Matiichuk, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 748-752.



**2-(4-Chlorophenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (171.9 mg, 87%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40%- petroleum ether).

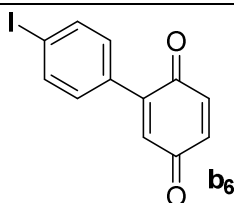
**mp** 127–129 °C [lit.<sup>165</sup> 129.5 °C].

**IR**  $\nu$  3068, 1648, 1595, 1490 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.55 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.99–6.90 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  187.6, 186.2, 144.0, 137.3, 136.1, 134.7, 132.4, 131.6, 131.2, 128.3.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>2</sub> [M+2H]<sup>+</sup> 219.0213, found 219.0219.



**2-(4-Iodophenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (173.2 mg, 62%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

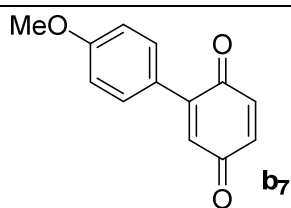
**mp** 137–141 °C [lit.<sup>165</sup> 130–135 °C].

**IR**  $\nu$  3246, 3060, 2922, 1642, 1595, 1579 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.78 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.88–6.81 (m, 3H,).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.4, 186.3, 145.1, 137.9, 137.1, 136.5, 132.8, 132.2, 130.9, 97.1.

**HRMS** (MALDI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub> [M+2H]<sup>+</sup> 311.9642, found 311.9646.



**2-(4-Methoxyphenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (175.4 mg, 91%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

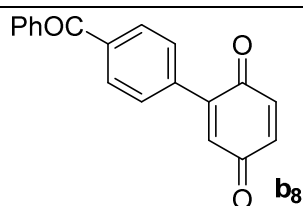
**mp** 113–115 °C [lit.<sup>165</sup> mp 105–108 °C]

**IR**  $\nu$  3055, 3041, 2963, 2935, 1658, 1606 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.95 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.76–6.84 (m, 3H), 3.84 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.7, 187.2, 161.5, 145.3, 137.1, 136.3, 131.2, 131.0, 125.1, 114.3, 55.5.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 215.0703, found 215.0700



**2-(4-Benzoylphenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (170.5 mg, 78%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

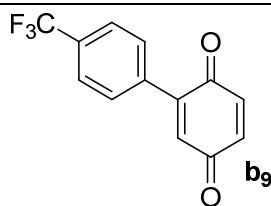
**mp** 108–116 °C.

**IR**  $\nu$  3061, 1652, 1589 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.81–7.75 (m, 3H), 7.72–7.68 (m, 3H), 7.63–7.55 (m, 3H), 7.05 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.00–6.94 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  195.3, 187.6, 186.2, 144.3, 137.7, 137.3, 136.8, 136.7, 136.1, 133.1, 132.8, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.3 (2C), 128.6 (2C).

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 289.0859, found 289.0858.



**2-(4-Trifluoromethylphenyl)-1,4-benzoquinone.**

Pale brown solid (174.2 mg, 77%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

**mp** 104–113 °C (lit.<sup>165</sup> mp 105–108 °C).

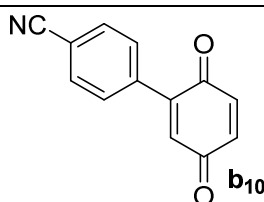
**IR**  $\nu$  3074, 1649, 1597 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.82 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.02–6.94 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  187.5, 186.0, 144.0, 137.3 (2C), 137.0, 136.2, 133.4, 130.2 (2C), 129.4 (q, J = 31.0 Hz), 124.9 (q, J = 3.7 Hz), 124.0 (q, J = 270.0 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -61.33.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 253.0482, found 253.0483.



**2-(4-Cyanophenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (134.4 mg, 71%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90%- petroleum ether).

**mp** 210–211 °C [lit.<sup>181</sup> 210–211 °C]

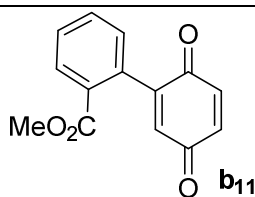
**IR**  $\nu$  3092, 3063, 3047, 2238, 1661, 1590 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.93 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.02–6.92 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  187.5, 185.8, 143.8, 137.5, 137.3, 136.2, 133.5, 132.0 (2C), 130.3 (2C), 118.4, 112.1.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 210.0560, found 210.0559.

<sup>181</sup> A.P. Marchand, P. Annapurna, S.P. Reddy, W.H. Watson, A. Nagl, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 187-193.



**2-(2-Methoxycarbonylphenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (121.9 mg, 56%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90%- petroleum ether).

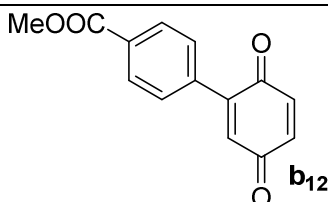
**mp** 103–105 °C [lit.<sup>164</sup> 107–109°C].

**IR**  $\nu$  3064, 3039, 3004, 2953, 2838, 1709, 1655, 1597, 1487 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.07 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.4, 0.4 Hz), 7.61 (app td, 1H, J = 7.7 Hz, J = 7.7 Hz, J = 1.4 Hz), 7.52 (app td, 1H, J = 7.7 Hz, J = 7.7 Hz, J = 1.4 Hz), 7.27 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.4 Hz, 0.4 Hz), 6.88–6.79 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 3.79 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.6, 185.9, 166.8, 150.2, 137.0, 136.8, 135.1, 132.9, 131.0, 130.5, 130.2, 130.1, 129.9, 52.5.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub> [M-H]<sup>-</sup> 241.0506, found 241.0510.



**2-(4-Methoxycarbonylphenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (182.1 mg, 70%). Flash Chromatography (EtOAc 20%- petroleum ether).

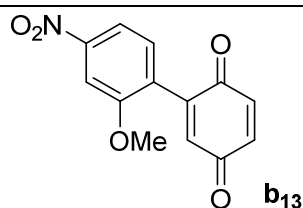
**mp** 144–150 °C [lit.<sup>165</sup> 145–152 °C].

**IR**  $\nu$  3049, 2959, 1729, 1654, 1590 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.88–6.84 (m, 3H), 3.92 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.3, 186.2, 166.5, 145.1, 137.1, 137.0, 136.5, 133.5, 131.5, 129.7 (2C), 129.4 (2C), 52.4.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 243.0663, found 243.0661.



**2-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (191.8 mg, 82%). Flash Chromatography (EtOAc 20%- petroleum ether).

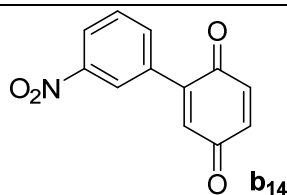
**mp** 151–153 °C [lit.<sup>163</sup> 156–157 °C]

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (dd, 1H, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.90–6.82 (m, 3H), 3.88 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.1, 184.8, 157.8, 149.9, 144.0, 137.1, 136.5, 135.2, 131.1, 129.0, 115.8, 106.6, 56.7.

**IR** ν 3123, 3084, 2988, 2956, 2853, 1734, 1591, cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 260.0554, found 260.0563.



**2-(3-Nitrophenyl)-1,4-benzoquinone.**

Beige solid (127.1 mg, 62%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20%- petroleum ether).

**mp** 102–104 °C [lit.<sup>182</sup> mp 105–107 °C].

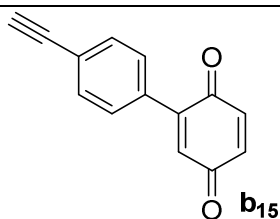
**IR** ν 3083, 1661, 1530 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (app t, 1H, J = 2.0 Hz), 8.31 (ddd, 1H, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz), 7.97 (app dt, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.76 (app t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.04–6.96 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.5, 185.9, 147.5, 143.2, 137.3, 136.2, 135.8, 134.3, 133.4, 129.8, 124.3, 124.1.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 230.0459, found 230.0458.

<sup>182</sup> D.E. Kvalnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2478-2481.



**2-(4-Ethynylphenyl)-1,4-benzoquinone.**

Orange solid (86.5 mg, 46%). Flash Chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

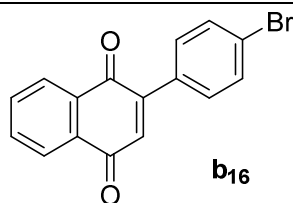
**mp** 117–123 °C.

**IR**  $\nu$  3251, 3054, 1652, 1587, 1546, 1506 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.55 (s, 4H), 6.99–6.91 (m, 3H), 4.32 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.6, 186.2, 144.3, 137.3, 136.1, 133.2, 132.5, 131.4 (2C), 129.6 (2C), 123.0, 83.0, 82.4.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 209.0608, found 209.0603.



**2-(4-Bromophenyl)-1,4-naphthoquinone:**

Orange solid (198 mg, 71%). Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

**mp** 102–104 °C [lit.<sup>183</sup> mp 164–166 °C].

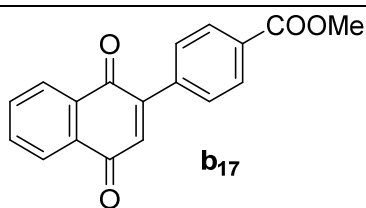
**IR**  $\nu$  3093, 3033, 1670, 1658, 1599, 1583 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14–8.19 (m, 1H), 8.09–8.13 (m, 1H), 7.75–7.80 (m, 2H), 7.60 (dt, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.60 (dt, 2H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.06 (s, 1H), 6.99–6.91 (m, 3H), 4.32 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  185.2, 184.4, 147.3, 135.5, 134.3, 134.3, 132.7, 132.6, 132.4, 132.1, 131.3, 127.4, 126.4, 125.1.

**MS** (CI) m/z 312 (<sup>79</sup>Br), 314 (<sup>81</sup>Br).

<sup>183</sup> A. Lin, A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 1336-1338.



**2-(4-methylbenzoate)-1,4-naphthoquinone:**

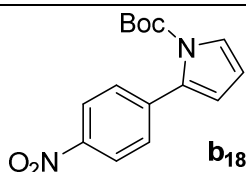
Yellow solid (160.5 mg, 68%). Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

**mp** 108–109 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 – 8.18 (m, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 3H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.8, 183.9, 166.5, 147.2, 138.2, 137.7, 137.4, 135.9, 134.1, 134.1, 129.6, 129.5, 127.1, 126.1, 52.4.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 315.0633, found: 315.0630



**N-tert-butoxycarbonyl-2-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrole:**

Yellow solid (239 mg, 83%). Flash chromatography (EtOAc 5%- petroleum ether).

**mp** 122–123 °C [lit.<sup>184</sup> 120–121 °C].

**IR** (KBr) ν 3147, 2982, 1742, 1596, 1506, 1331, 1304, 1142 cm<sup>-1</sup>.

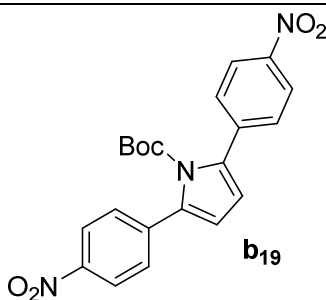
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.40 (dd, 1H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.7 Hz), 6.32 (dd, 1H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.7 Hz), 6.27 (app t, 1H, *J* = 3.3 Hz), 1.43 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.1, 146.8, 140.9, 132.9, 129.7, 124.4, 123.1, 116.6, 111.3, 84.7, 27.9 (3C);

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 311.1002, found: 311.0996.

<sup>184</sup> L. Groenendaal, M.J. Bruining, H.H.J. Hendrickx, A. Persoons, J.A.M. Vekemans, E.E. Havinga, E.W. Meijer, *Chem. Mat.* **1998**, 10, 226.





**N-tert-butoxycarbonyl-2,5-(4-nitrophenyl)pyrrole:**

Yellow solid. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- petroleum ether).

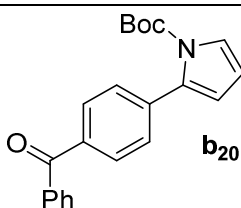
**mp** 188-189 °C

**IR** (KBr)  $\nu$  2975, 2927, 1745, 1594, 1514, 1338, 1307, 1141, 1102 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.27 (d, 4H, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 4H, J = 9.0 Hz), 6.42 (s, 2H), 1.20 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.0, 147.0 (2C), 140.1 (2C), 136.0 (2C), 129.3 (4C), 123.2 (4C), 115.0 (2C), 85.7, 27.2 (3C).

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 432.1166, found: 432.1162.



**N-tert-butoxycarbonyl-2-(4-benzoyl)-1H-pyrrole:**

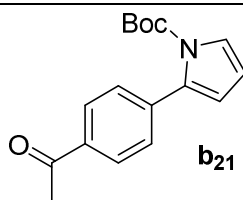
Dark orange oil (260 mg, 75%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

**IR** (neat)  $\nu$  1740, 11658, 1313, 1276, 1143, 733, 701 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84-7.80 (m, 4H), 7.62- 7.56 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H, J = 1.8, 3.2 Hz), 6.31-6.25 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196.4, 149.3, 138.6, 137.9, 136.0, 134.1, 132.4, 130.1, 129.7, 128.9, 128.4, 123.7, 115.8, 111.1, 84.2, 27.8;

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 348.11594, found: 348.1592.



**N-tert-butoxycarbonyl-2-(4-acetyl)-1H-pyrrole:**

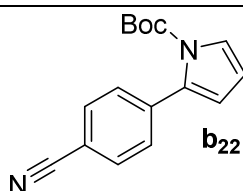
Yellow oil (187 mg, 66%). Flash chromatography (7.5% EtOAc-petroleum ether).

**IR** (neat)  $\nu$  2981, 2934, 1734, 1684, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.44 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.38-7.37 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.6, 149.0, 138.9, 135.5, 133.9, 129.0 (2C), 127.7 (2C), 123.5, 115.5, 110.9, 84.0, 27.6 (3C), 26.6.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 286.1438, found: 286.1438



**N-tert-butoxycarbonyl-2-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrole**

Yellow solid (188 mg, 70%). Flash chromatography (7.5% EtOAc-petroleum ether).

**mp** 109  $^{\circ}\text{C}$  [Lit.<sup>185</sup> 110-112  $^{\circ}\text{C}$ ].

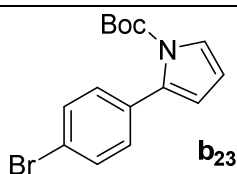
**IR** (KBr)  $\nu$  2971, 2227, 1735, 1610, 1342, 1318  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.45 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.39 (dd, 1H,  $J = 2.0, 3.3$  Hz), 6.28-6.24 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 138.7, 133.0, 131.3, 129.4, 123.8, 118.9, 116.0, 110.9, 110.4, 84.2, 27.6.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 269.1285, found: 269.1276.

<sup>185</sup> GA lander, B. Canturk, L.E.J. Kennedy, *Org. Chem.* **2008**, 74, 973.



***N*-tert-butoxycarbonyl-2-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrrole.**

Yellow solid (244 mg, 76%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

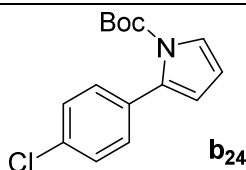
**mp** 98 °C.

**IR** (KBr)  $\nu$  3146, 2980, 1730, 1315  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dm, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.34 (dd, 1H,  $J = 1.8, 3.3$  Hz), 7.21 (dm, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.22-6.16 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.1, 133.7, 133.2, 130.7, 130.7, 122.8, 121.2, 114.7, 110.7, 83.8, 27.6 (3C).

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 322.0437, found: 322.0439.



***N*-tert-butoxycarbonyl-2-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrrole.**

Orange solid (183 mg, 66%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

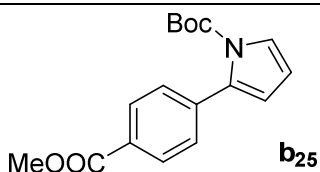
**mp** 66-68 °C.

**IR** (KBr)  $\nu$  3146, 2980, 1730, 1315, 1142, 1069, 974, 845, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.24 (m, 5H), 6.23-6.16 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.1, 133.7, 133.1, 132.8, 130.4, 127.7, 122.8, 114.7, 110.6, 83.8, 27.6.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 300.0762, found: 300.0767.



***N*-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxycarbonylphenyl)-1*H*-pyrrole.**

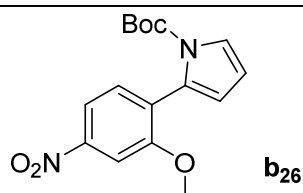
Light yellow oil (207 mg, 69%). Flash chromatography (7.5% EtOAc-petroleum ether).

**IR** (neat)  $\nu$  2962, 1750, 1718, 1609, 1306, 1274  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.42 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.38 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 3.3 Hz), 6.27-6.23 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 149.1, 138.8, 133.8, 128.8, 128.5, 123.4, 115.4, 110.8, 84.0, 52.0, 27.5.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 302.1387, found: 302.1384.



***N*-tert-butoxycarbonyl-2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole.**

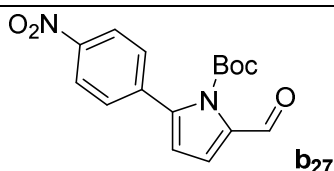
yellow oil (232 mg, 73%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

**IR** (neat)  $\nu$  2977, 1740, 1526, 1320, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (dd, 1H,  $J$  = 2.1, 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.42 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.38 (dd, 1H,  $J$  = 1.8, 3.3 Hz), 6.29-6.23 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5, 148.9, 148.1, 131.0, 129.9, 128.9, 123.0, 115.8, 115.3, 110.7, 104.9, 83.6, 55.8, 27.6.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 319.1288, found: 319.1285.



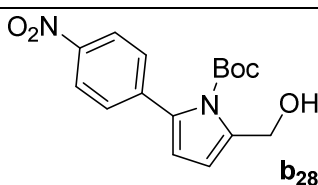
***N*-tert-butoxycarbonyl-2-formyl-5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrole.**

yellow oil (56 mg, 18%). Flash chromatography (10% EtOAc-petroleum ether).

**IR** (KBr)  $\nu$  2985, 1745, 1678, 1315, 1274  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.06 (s, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.8, 147.5, 146.4, 137.9, 137.5, 134.9, 128.4, 122.4, 119.6, 113.5, 85.7, 26.7.



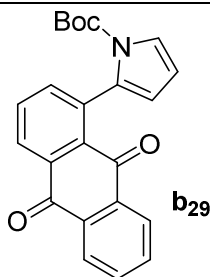
***N*-tert-butoxycarbonyl-2-(hydroxymethyl)-5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate.**

Orange oil (70 mg, 22%). Flash chromatography (10% EtOAc-petroleum ether).

**IR** (KBr)  $\nu$  2991, 1732, 1671, 1321, 1269  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.20 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 1.19 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.3, 145.5, 140.5, 137.1, 132.8, 128.0, 122.1, 114.0, 111.7, 84.7, 57.1, 26.3.



***N*-tert-butoxycarbonyl-2-(2-anthraquinone)-1*H*-pyrrole**

Orange oil (216 mg, 58%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

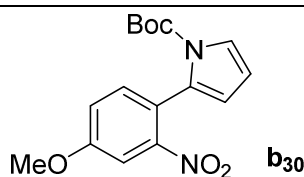
**mp** 166°C.

**IR** (KBr)  $\nu$  2984, 1734, 1676, 1314, 1272  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 8.29-8.26 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 4H), 7.49 (br s, 1H), 6.33 (t, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 6.15 (br s, 1H), 1.21 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.3, 183.2, 148.9, 137.4, 135.4, 134.2, 134.0, 133.6, 133.0, 132.9, 132.7, 132.2, 127.3, 127.1, 126.7, 121.7, 113.0, 110.8, 83.0, 27.5.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 374.1387, found: 374.1378.



***N*-tert-butoxycarbonyl-2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole.**

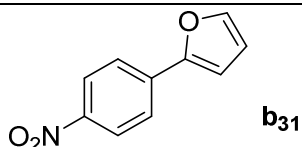
yellow oil (229 mg, 72%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

**IR** (neat)  $\nu$  2977, 1740, 1526, 1320, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.18 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.08 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.29 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 149.6, 149.6, 134.2, 130.2, 123.0, 122.9, 119.6, 115.1, 111.4, 110.1, 84.5, 56.6, 28.2.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 374.1387, found: 374.1378.



**2-(4-nitrophenyl)furan.**

Orange solid (91 mg , 48%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

**mp:** 133-134 [Lit.<sup>186</sup> 134-135]

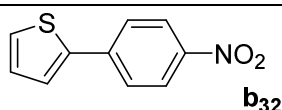
**IR** (neat)  $\nu$  2922, 2358, 2334, 1939, 1598, 1513, 1107  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.3, 146.7, 144.5, 136.7, 124.6, 124.2, 112.8, 109.3.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{NNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 212.0318, found 212.0315

Analysis were identical as previously reported.<sup>172</sup>



**2-(4-nitrophenyl)thiophene.**

orange solid (98 mg , 48%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

**mp:** 136-138 [Lit.<sup>172</sup> 136-137]

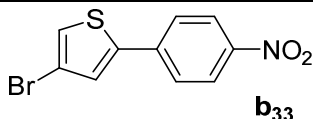
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J$  = 11.2, 4.3 Hz, 2H), 7.17 (dd,  $J$  = 5.0, 3.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.9, 141.9, 140.9, 129.0, 128.0, 126.4, 126.1, 124.8.

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_2\text{NNaS}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 228.0089, found 228.0085

Analysis were identical as previously reported.<sup>172</sup>

<sup>186</sup> J.R. Beadle, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 9, 1594-1603.



**3-bromo-5-(4-nitrophenyl)thiophene**

Orange Solid (108 mg, 38%). Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

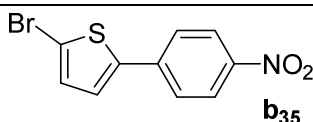
**mp:** 138-149 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.3, 141.2, 138.4, 128.2, 125.6, 124.2, 123.1, 109.4.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>NBrNaS [M+Na<sup>+</sup>]: 305.9194, found 305.9196

Analysis were identical as previously reported.<sup>187</sup>



**2-bromo-5-(4-nitrophenyl)thiophene**

Orange Solid. Flash chromatography (5% EtOAc-petroleum ether).

**mp:** 134-135 °C [Lit<sup>188</sup>]

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.5, 140.3, 139.2, 131.2, 129.5, 127.9, 124.3, 111.9.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>NBrNaS [M+Na<sup>+</sup>]: 305.9195, found 305.9194

Analysis were identical as previously reported.<sup>189</sup>

<sup>187</sup> D.P. Hari , P. Schroll , B. König, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 6, 2958-2961.

<sup>188</sup> D. Latassa, D. Prim, G. Kirsch, *Heterocycl. Commun.* **1998**, 4, 81-94.

<sup>189</sup> O.E. Bakouri, M. Fernandez, S. Brun, A. Pla-Quintana, A. Roglans, *Tetrahedron* **2013**, 69, 9761-9765.





### **Chapter III:**

NMR spectra were obtained on a Varian Inova system, in  $\text{CDCl}_3$ , with proton and carbon resonances at 400 and 100 MHz, respectively. Mass spectral Analysis were acquired on either a VF Autospec or an analytical VG-70-250 HF spectrometer. TGA analysis were performed on a METTLER TGA/sDTA851e ThermoGravimetric Analyzer With Blazers ThermoStar 300 AMU Mass Spectrometer et the material research lab in UCSB. TEM images were taken on a FEI Tecnai G2 Sphera Microscope w/ EDS System in MRL. GC-MS were performed on a Agilent 7890 GC equipped with a 5975 MS detector. IR spectrums were recorded with a Perkin Elmer Spectrum Two UATR FT-IR Spectrometer using diamond ATR device. Solvents and reagents were all obtained from commercial vendors and used with no further purification.

#### **Graphene oxide synthesis, general procedure:**

In A 1 L round Bottom flask, a 9/1 mixture of concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$  (360 ml/40 ml) was added to a mixture of graphite powder (Aldrich, 1-2 micron, 28, 286-3) (3.0 g, 1 wt eq), and  $\text{KMNO}_4$  (18 g; 6 wt eq) producing a slight exothermic (35-45 °C). The reaction mixture was then heated to 50 °C and stirred for 14 h. The reaction was allowed to cool at room temperature and poured onto ice (500 mL) with 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  solution (6 mL). The mixture color changed from brown to yellow. An ice bath was added to handle the exothermic reaction.

The heterogeneous mixture was centrifuged (5000 rpm for 1 h) and the liquid part was decanted away. The resulting solid was washed and sonicated with water (4 x 900 mL) until pH 6-7 was reached then washed with EtOH (2 x 600 mL). For every washing step the mixture was suspended by mechanical stirring, sonicated for 1 h then centrifuged at 5000 rmp for 1 h, and the liquid part was decanted away.

After the last washing step, the remaining solvent was evaporated. The resulting graphene oxide, brown solid (5.97 g) was stored under vacuum.

**GO-PEGs synthesis, general procedure.**

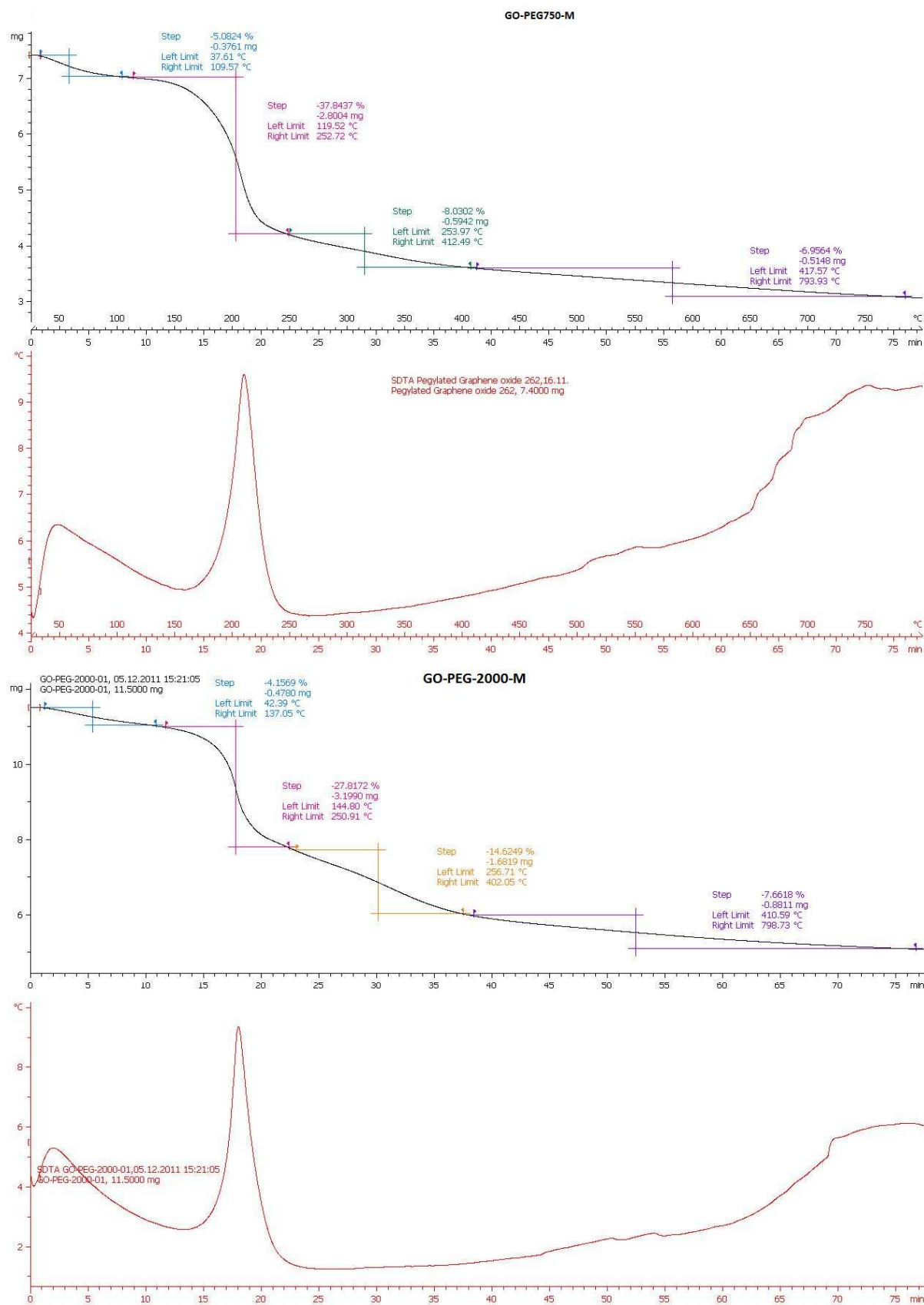
In a 100 mL round bottom flask, containing 1 g of Graphene oxide were added the appropriate poly(ethylene glycol)monomethylether (3 mmol) Para toluene sulfonic acid (0.19 g; 1 mmol) and 25 ml of toluene. The mixture was heated to reflux for 5 h using a dean stark trap.

After cooling to RT, the mixture was filtered on a glass filter. The black solid was then washed with water (3 x 50 mL), EtOH (2x 50 mL) and dried under vacuum. Product was obtained as a black solid m= 1.17 g (GO-PEG2000-M) 1.11 g (GO-PEG750-M)

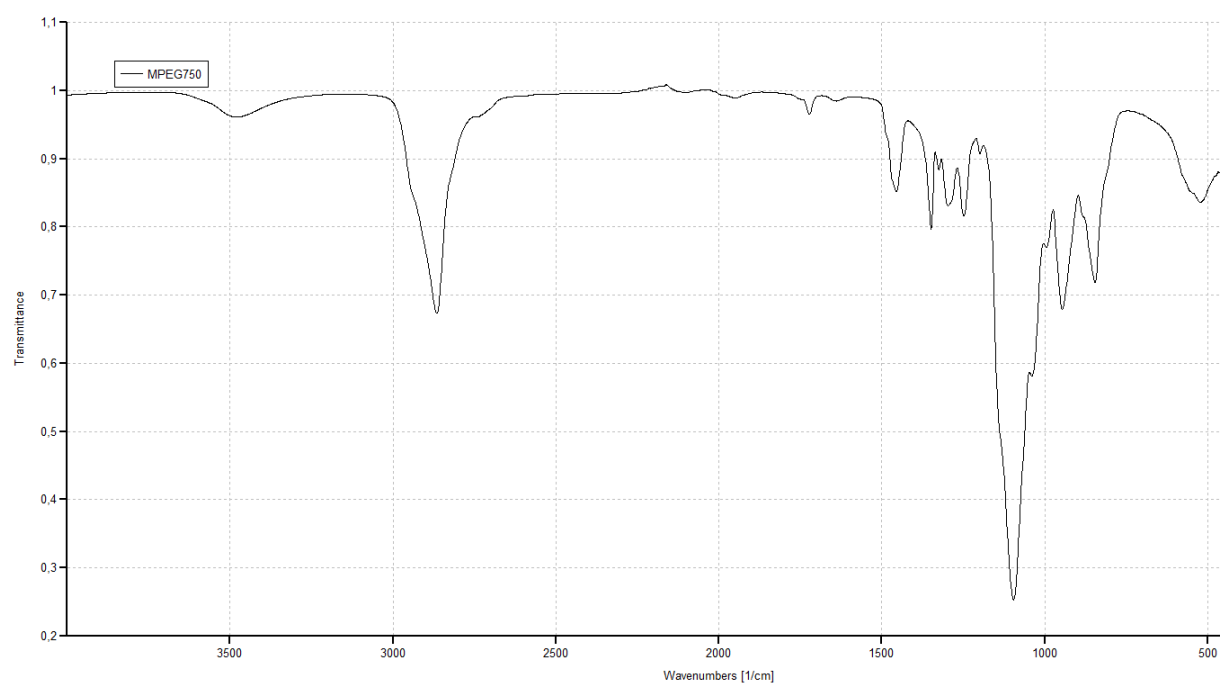
**GO-Anhydride2, experimental procedure.**

In a 100 mL round bottom flask, containing 1.085 g of Graphene oxide were added succinic anhydride (1 g; 10 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.25 mL; 1.78 mmol) and 20 ml of toluene. The mixture was heated to 60 °C for 5 h. After cooling to RT, the mixture was filtered on a glass filter. The black solid was then washed with water (3 x 50 mL), EtOH (2x 50mL) and dried under vacuum. Product was obtained as a black solid m= 1.043 g.

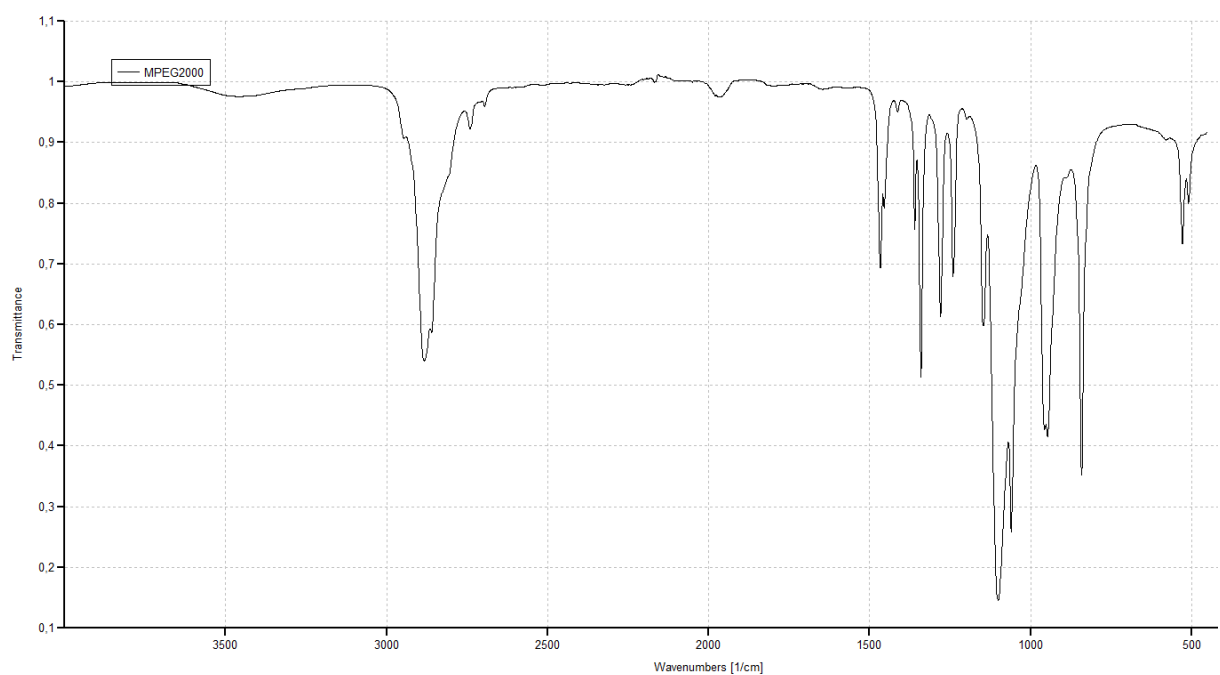
## TGA and DSC of GO-PEG750-M et GO-PEG2000-M



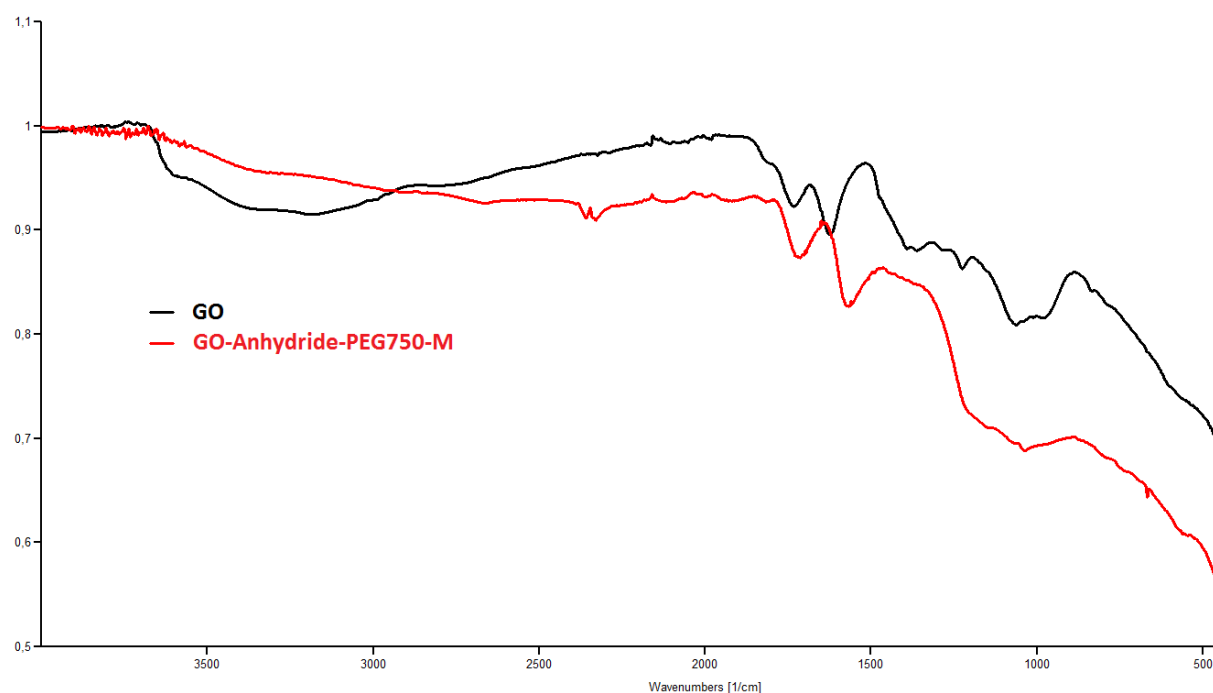
## IR spectra of MPEG750 used for grafting



## IR spectra of MPEG2000 used for grafting.



## IR spectra GO and GO-Anhydride-PEG750-M



### Metathesis, general procedure.

Alkene (0.5 mmol), Ketone or acrylate (1.5 mmol), the selected additive (25 mg) and Grubbs-2 catalyst (10  $\mu$ mol) were sequentially added into a dry 5 ml conical vial equipped with a wing Teflon stir bar. 1 mL of degased water was then added via syringe and the resulting solution was allowed to stir at room temperature for 4 h under argon atmosphere.

EtOAc (2 mL) was added to the reaction mixture and it was filtered on a glass filter to obtain the additive, which was washed with an additional 10 mL of EtOAc. The liquid part was then passed through a bed of silica gel, washed with an additional 10 mL of EtOAc. The volatiles were removed in vacuo to afford the crude product, which was subsequently purified by flash chromatography.

### Miyaura borylation, general procedure:

A dry 5 ml conical vial equipped with a wing Teflon stir bar was charged with Pd[P(tBu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (7.7 mg, 0.015 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (140 mg, 0.55 mmol) KOAc (147 mg, 1.5 mmol) and the selected additive (75 mg). The vial was capped with a rubberseptum and placed under an Argon atmosphere, followed by the addition of 1.0 mL of degased water. After 2 min of

vigorous stirring, the aryl bromide (0.5 mmol) was added, followed by an additional 1.0 mL of solvent. The mixture was allowed to stir at rt for 4 hours under an Argon atmosphere.

EtOAc (2 mL) was added to the reaction mixture and it was filtered on a glass filter to obtain the additive, which was washed with an additional 10 mL of EtOAc. The liquid part was then passed through a bed of silica gel, washed with an additional 10 mL of EtOAc. The volatiles were removed in vacuo to afford the crude product, which was subsequently purified by flash chromatography.

#### **Negishi coupling, general procedure.**

Zinc dust (195 mg, 3 mmol), PdCl<sub>2</sub>-(Amphos)<sub>2</sub> (3.5 mg, 0.005 mmol), the selected additive (75mg) TMEDA (116 mg, 1 mmol), bromocyclohexane (407 mg, 2.5 mmol), and ethylbromobenzoate (229 mg, 1 mmol). Were sequentially added into a dry 5 ml conical vial equipped with a wing Teflon stir bar. 3 mL of degased water was then added via syringe and the resulting solution was allowed to stir at room temperature for 48 hours under an Argon atmosphere.

EtOAc (2 mL) was added to the reaction mixture and it was filtered on a glass filter to obtain the additive, which was washed with an additional 10 mL of EtOAc. The liquid part was then passed through a bed of silica gel, washed with an additional 10 mL of EtOAc. The volatiles were removed in vacuo to afford the crude product, which was subsequently purified by flash chromatography.

#### **Suzuki-Miyaura, general procedure.**

Arylboronic acid (1.5 mmol), aryl bromide (0.50 mmol), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (6 mg, 0.01 mmol) and the selected additive (75 mg) were added to a dry 5 ml conical vial equipped with a wing Teflon stir bar. Under a positive flow of argon while stirring, Et<sub>3</sub>N (0.21 mL, 1.5 mmol) was added by syringe and stirred vigorously for 13 h under an argon atmosphere at rt.

EtOAc (2 mL) was added to the reaction mixture and it was filtered on a glass filter to obtain the additive, which was washed with an additional 10 mL of EtOAc. The liquid part was then

passed through a bed of silica gel, washed with an additional 10 mL of EtOAc. The volatiles were removed in vacuo to afford the crude product, which was subsequently purified by flash chromatography.

#### **Heck coupling, general procedure.**

The catalyst  $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$  (5.1 mg, 0.01 mmol) and aryl iodide (0.50 mmol) were added under argon into a dry 5 mL conical vial equipped with a wing Teflon stir bar. The selected additive (75 mg), degassed water (1 mL), triethylamine (208  $\mu\text{L}$ , 1.50 mmol), and acrylate (1.0 mmol) were added by syringe, and the resulting mixture was allowed to stir at rt for 18 h under an argon atmosphere.

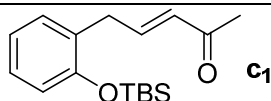
EtOAc (2 mL) was added to the reaction mixture and it was filtered on glass filter, washed with EtOAc (10 mL). The filtrate was then filtered on a bed of silica gel (10 mL), and the bed was further washed with EtOAc (40 mL) to collect all of the coupled material. The volatiles were removed in vacuo to afford the crude product, which was purified by flash chromatography.

#### **Sonogashira coupling, general procedure.**

The catalyst  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  (1.3 mg, 0.005 mmol) and XPhos (6.2 mg, 0.013 mmol) were added under argon into a dry 5 mL conical vial equipped with a wing Teflon stir bar. The selected additive (75 mg), Degassed water (1 mL), triethylamine (140  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol), aryl bromide (0.50 mmol), and alkyne (0.75 mmol) were added by syringe, and the resulting solution was allowed to stir at rt for 25 h under an argon atmosphere.

EtOAc (2 mL) was added to the reaction mixture and it was filtered on glass filter, washed with EtOAc (10 mL). The filtrate was then filtered on a bed of silica gel (10 mL), and the bed was further washed with EtOAc (40 mL) to collect all of the coupled material. The volatiles were removed in vacuo to afford the crude product, which was subsequently purified by flash chromatography.





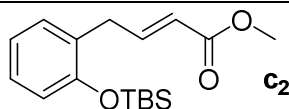
**(E)-5-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)pent-3-en-2-one**

Colorless oil (132 mg, 91%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.03 (dt, J = 16.1, 1.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.9, 153.5, 146.6, 132.0, 130.4, 128.8, 128.4, 121.8, 118.6, 33.2, 26.7, 25.6, 18.4, -4.0

Analysis observed were identical as previously reported<sup>190</sup>



**(E)-Methyl 4-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)but-2-enoate**

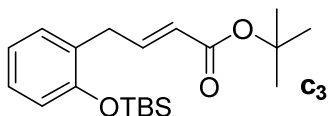
Yellow oil (92 mg, 60%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.09 (m, 3H), 6.95 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.74 (dt, J = 15.6, 1.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 153.4, 147.5, 130.4, 128.9, 128.4, 122.5, 121.6, 119.4, 51.6, 33.1, 26.5, 18.2, -4.0.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>176</sup>

<sup>190</sup> B.H. Lipshutz, S. Ghorai, A.R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4379-4391.



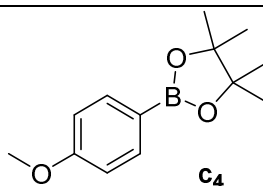
**(E)-tert-Butyl 4-(2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2-butenolate**

Colorless oil (150 mg, 86%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.10 (m, 2H), 7.00 (dt, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 5.68 (dt, J = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.1, 153.7, 146.1, 130.7, 128.8, 127.9, 123.9, 121.3, 118.5, 80.1, 33.2, 28.3, 26.0, 18.4, - 4.0.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>191</sup>



**4-methoxyphenylboronic Acid Pinacol Ester.**

White solid (96 mg, 82%). Flash chromatography, (EtOAc 5%- hexane).

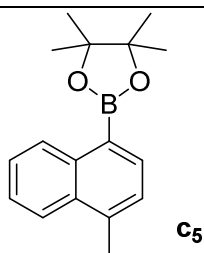
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.3, 145.8, 139.2, 133.4, 125.1, 82.1, 25.2, 20.8.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>192</sup>

<sup>191</sup> B.H. Lipshutz, G.T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org.Lett.* **2008**, 10, 1325-1328.

<sup>192</sup> B.H. Lipshutz, R. Moser, K.R. Voigtritter, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 691-695.



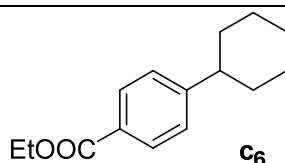
**4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-methylnaphthalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane**

White solid (101 mg, 75%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.44 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.2, 137.4, 132.1, 128.4, 127.3, 126.2, 125.6, 124.9, 124.3, 82.1, 28.4, 25.2, 17.5.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>178</sup>



**Ethyl 4-cyclohexylbenzoate**

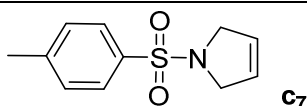
Colorless liquid (229 mg, 99%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98-7.92 (m, 2H), 7.25-7.26 (m, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.84-1.83 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 9 H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 128.8, 127.2, 126.3, 44.5, 34.9, 27.3, 26.5

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>193</sup>

<sup>193</sup> B.H. Lipshutz, S. Ghorai, A.R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4379-4391.



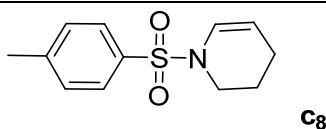
**N-Tosyl-2,5-dihydropyrrole.**

Colorless oil (110 mg, 99%). Flash chromatography, (EtOAc 5%- hexane).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (s, 3H), 4.11 (s, 4H), 5.65 (s, 2H), 7.32 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.72 (d, 2H, J= 8.2 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4, 54.8, 125.4, 127.3, 129.7, 134.1, 143.4.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>194</sup>



**N-Tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine**

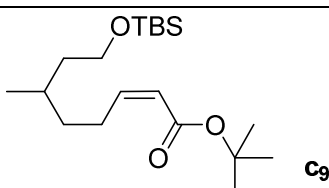
White solid (116 mg, 98%). Flash chromatography, (EtOAc 4%- hexane).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15-2.22 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.19 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 3.55 (t, 2H, J= 2.6 Hz), 5.59-5.65 (m, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H), 7.33 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.71 (d, 2H, J= 8.1 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.5, 25.2, 42.6, 44.7, 122.7, 125.0, 127.6, 130.0, 133.2, 143.4.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>180</sup>

<sup>194</sup> R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2602-2604.



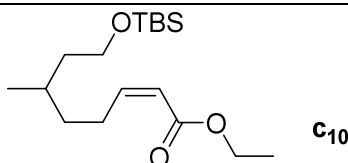
**(E)-t-Butyl 8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyloct-2-enoate**

colorless oil (39 mg, 23%). Flash chromatography, (EtOAc 2%- hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.86 (dt, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 3.69\_3.59 (m, 2H), 2.26\_2.10 (m, 2H), 1.65\_1.41 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.38\_1.23 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.892 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.05 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 148.4, 123.0, 80.2, 61.4, 39.9, 35.5, 29.8, 29.2, 28.4, 26.2, 19.6, 18.5, -5.1.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>195</sup>



**(E)-Ethyl 8-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyloct-2-enoate**

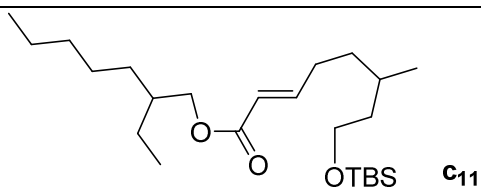
colorless oil (28 mg, 18%). Flash chromatography, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50%- hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95 (dt, *J* = 15.6, 1H), 5.80 (dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 3H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.44 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.5, 149.6, 121.2, 61.8, 60.4, 39.5, 35.2, 30.1, 29.4, 26.3, 19.6, 18.5, 14.5.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>181</sup>

<sup>195</sup> B.H. Lipshutz, S. Ghorai, W.Y. Leong, B.R. Taft, D.V. Krogstad, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5061-5073.



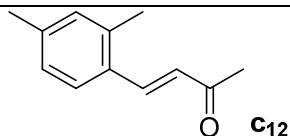
**(E)-2-Ethylhexyl 8-Acetoxy-6-methyloct-2-enoate**

colorless oil (101 mg, 49%). Flash chromatography, (EtOAc 6%- hexane).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 5.82 (dt, J = 15.9, 1.6 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.71-1.26 (m, 14H), 0.92-0.85 (m, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 167.4, 149.2, 121.7, 66.4, 62.6, 38.5, 35.6, 35.1, 30.5, 29.8, 29.4, 29.1, 24.1, 23.2, 21.4, 19.3, 14.4, 11.1.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>181</sup>



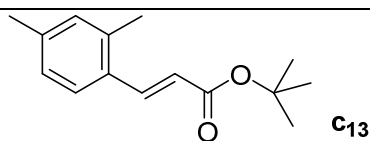
**(E)-4-(2,4-dimethylphenyl)but-3-en-2-one**

Colorless oil (51g, 58%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.52 (d, J= 15.2 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.42 (d, J= 8.2), 7.91 (d, J= 15.2, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.2, 142.4, 140.2, 137.4, 131.8, 130.4, 126.2, 124.6, 120.2, 27.4, 22.6, 19.8

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>176</sup>



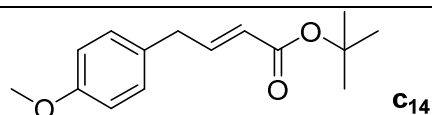
**(E)-tert-Butyl 3-(2,4-Dimethylphenyl)acrylate**

Colorless oil (64 mg, 55%). Flash chromatography, (EtOAc 2%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 141.2, 140.3, 137.5, 131.8, 130.6, 127.1, 126.3, 120.3, 80.4, 28.2, 21.6, 19.6.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>176</sup>



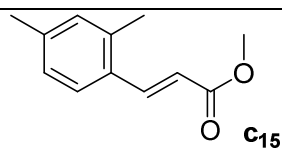
**(E)-tert-Butyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-butenate**

Colorless oil (113 mg, 91%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.72 (dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3, 158.4, 146.7, 130.5, 130.1, 123.8, 114.1, 80.2, 55.3, 37.4, 28.5.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>177</sup>



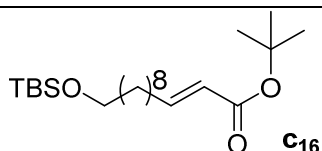
**(E)-methyl-3-(2,4-dimethylphenyl)acrylate**

Colorless oil (11 mg, 11%). Flash chromatography, (EtOAc 4%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.16 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H) 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.4, 22.1, 51.0, 121.3, 124.8, 128.5, 130.4, 130.8, 134.1, 134.4, 134.5, 140.7, 165.5.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>176</sup>



**(E)-tert-Butyl 12-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-dodecenoate**

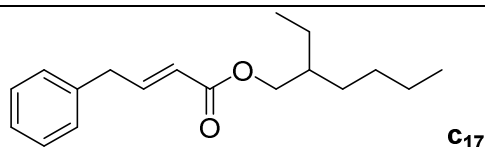
Colorless oil (77 mg, 40%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.87 (dt, *J*=15.6, 7.2 Hz, 1H), 5.71 (dt, *J*=15.6, 1.6 Hz, 1H), 3.57 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H), 2.13 (qd, *J*= 6.8, 1.6 Hz, 2H), 1.54–1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44–1.37 (m, 2H), 1.31–1.28 (m, 10H), 0.91 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6, 148.5, 123.4, 80.3, 63.9, 33.6, 32.2, 29.7, 29.4, 29.2, 28.9, 28.4, 28.2, 26.1, 25.9, 18.4, -5.2.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>181</sup>





**C<sub>17</sub>**

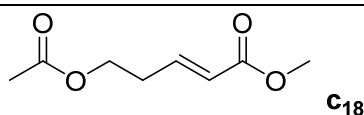
**(E)-2-Ethylhexyl 4-phenyl-2-butenolate**

Colorless oil (134 mg, 98%). Flash chromatography, (EtOAc 5%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.14 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 1.64 (septet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.44-1.28 (m, 8H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 147.4, 137.8, 129.4, 128.8, 126.8, 122.4, 67.4, 38.8, 38.8, 30.8, 29.4, 24.4, 23.4, 14.4, 11.4.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>177</sup>



**C<sub>18</sub>**

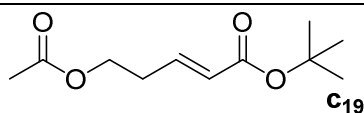
**(E)-Methyl 6-acetoxy-2-hexenoate**

Colorless oil (22 mg, 25%). Flash chromatography, (EtOAc 5%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95 (dt, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 15.5, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (qd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 167.4, 148.2, 121.6, 63.8, 51.6, 28.6, 21.2.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>177</sup>



**C<sub>19</sub>**

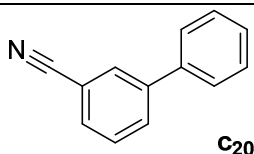
**(E)-tert-Butyl 6-acetoxy-2-hexenoate**

Colorless oil (70 mg, 66%). Flash chromatography, (EtOAc 4%- hexane)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 5.76 (dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (qd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.81 (qt, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 166.1, 146.5, 124.0, 80.4, 63.9, 28.7, 27.3, 21.2.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>177</sup>



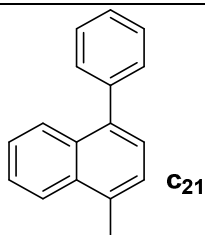
### 3-Phenylbenzonitrile

Yellow oil (74 mg, 83 %). Flash chromatography, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20%- hexane)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.75 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H) 7.47-7.43 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 112.8, 118.2, 126.2, 128.1, 128.2, 129.3, 130.4, 130.8, 131.0, 138.9, 141.8.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>176, 196</sup>



### 1-methyl-4-phenylnaphthalene

Colorless oil (107 mg, 98%). Flash chromatography, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10%- hexane)

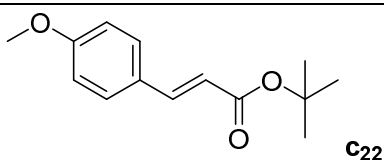
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.78(s, 3H), 7.34 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.1, 1H), 7.41- 7.48 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.5Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.8, 124.6, 125.86, 125.88, 126.4, 126.8, 126.9, 127.3, 128.4, 130.4, 131.9, 133.0, 134.0, 138.9, 141.2.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>176, 197</sup>

<sup>196</sup> M.Moreno-Manas, R. Pleixats, A. Serra-Muns, *Synlett* **2006**, 3001-3004.

<sup>197</sup> G.S. Viswanathan, M. Wang, L. Chao-Jun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 12, 2138-2139.



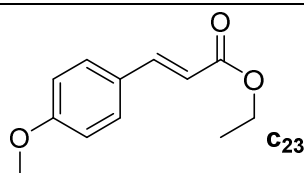
**(E)-tert-Butyl 3-(4-Methoxyphenyl)acrylate.**

Colorless oil (116 mg, 99%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 161.1, 143.2, 129.6, 127.4, 117.7, 114.3, 80.2, 55.3, 28.2.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>181,198</sup>



**(E)-Ethyl 3-(4-Methoxyphenyl)acrylate.**

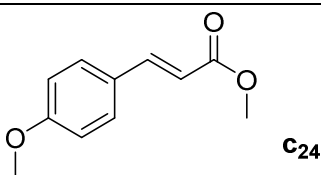
Colorless oil (84 mg, 82%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 6.92-6.86 (m, 2 H), 6.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 161.3, 144.4, 129.8, 126.3, 115.2, 114.1, 60.3, 55.2, 14.6.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>181</sup>

<sup>198</sup> Z. Ming-Kui, J.F. Zhao, T.P. Loh, *Org. Lett.* **2011**, 13, 23, 6308-6311.



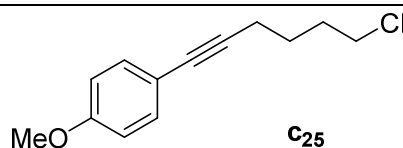
**(E)-Methyl 3-(4-Methoxyphenyl)acrylate.**

White solid (86 mg, 90%). Flash chromatography, (EtOAc 3%- hexane)

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.28 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 161.3, 144.4, 129.5, 127.6, 115.7, 114.8, 55.9, 51.3.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>181</sup>



**4-(6-Chlorohex-1-ynyl)-anisole.**

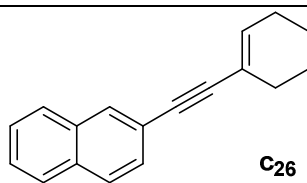
Colorless oil (66 mg, 59%). Flash chromatography, (EtOAc 1%- hexane).

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H)

<sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.1, 133.1, 116.1, 114.1, 87.9, 81.2, 55.4, 44.8, 31.8, 26.1, 18.9.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>199</sup>

<sup>199</sup> B.H. Lipshutz, D.W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, 10, 17, 3793-3796.



**2-(Cyclohex-1-enylethynyl)naphthalene.**

White solid (105 mg, 91%). Flash chromatography, (EtOAc 1%- hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 3H), 6.25 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.6, 133.3, 132.6, 131.2, 128.8, 128.0, 127.9, 127.89, 126.7, 126.5, 121.3, 120.9, 91.8, 87.4, 29.5, 26.0, 22.6, 21.7.

Analysis observed were identical as previously reported.<sup>185</sup>